

**A három- és négydimenziós („real-time 3D”)
ultrahangtechnika —
új képalkotó eljárás a szülészeti-n gyógyászatban**

Doktori (PhD) - értekezés

Dr. Vizer Miklós Gábor

**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
Pécs**

Programvezet : Dr. Szabó István, egyetemi tanár, MTA Doktora

Témavezet : Dr. Szilágyi András, egyetemi tanár

2007

T a r t a l o m j e g y z é k

1. Bevezetés.....	5
2. Irodalmi áttekintés	8
2.1. Az ultrahang-diagnosztikai eljárások fizikai alapjai	8
2.1.1. Doppler szonográfia.	10
2.1.2. A három-dimenziós rekonstrukció.....	13
2.2. A három-dimenziós ultrahang rövid története	17
2.3. Típusos embrionális jellegzetességek három-dimenziós ultrahanggal.....	18
2.4. Az embrionális véráramlás három-dimenziós ultrahangvizsgálatának jellegzetességei	20
2.5. A normális és kóros magzati anatómia három-dimenziós ultrahangvizsgálata.....	21
2.5.1. Magzati arc	21
2.5.2. Magzati fej és nyaki struktúrák.....	23
2.5.3. Magzati mellkas	24
2.5.4. Magzati has.....	24
2.5.5. Végtagok és csontvázrendszer	25
2.5.6. Genitáliák	26
2.5.7. Fetalis tumorok	26
2.6. A respiratórikus distressz szindróma megelőzésének új lehetősége	27
2.7. Polycystás ovarium szindróma új megfigyelések tükrében	29
3. Célkitűzések	31
4. Betegek és módszerek.....	33
4.1. A normális és kóros embrionális/magzati fejlődés komplex 3D/4D ultrahangvizsgálata	33

4.2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásainak 2D/3D ultrahangvizsgálata a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően.....	35
4.2.1. Magzati steroid injekció és feto-placentaris Doppler vizsgálatok	35
4.2.2. A magzati tüdő perfúzió térbeli áramlásvizsgálata	36
4.3. Polycystás ovarium szindrómás nők betegek petefészekének transvaginalis 3D ultrahangvizsgálata	38
4.3.1. Betegek	38
4.3.2. Az intraovariális keringés három-dimenziós áramlásvizsgálata.....	39
4.3.3. Statisztikai módszerek.....	41
5. Vizsgálati eredmények	42
5.1. A fejlődési rendellenességek szűrésének hatékonysága két-és három-dimenziós ultrahangvizsgálattal	42
5.2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásai a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően	44
5.3. A hormonparaméterek és az intraovariális keringés változásai polycystás ovarium szindrómában	48
5.3.1. A laparoszkópos elektrokauterizáció hatásai.....	48
5.3.2. A gyógyszeres kezelés hatásai	52
6. Megbeszélés	59
6.1. A három-dimenziós ultrahang szerepe a veleszületett rendellenességek diagnosztikájában	59
6.1.1. Agy és idegrendszer	60
6.1.2. Arc és nyak	61
6.1.3. Mellkas és has.....	64
6.1.4. Cardiovascularis rendszer.....	66
6.1.5. Végtagok és csontváz	67
6.1.6. Fetalis nem-meghatározás	72
6.1.7. Fetalis súlybecslés.....	74
6.1.8. Fetalis tumorok	75
6.1.9. Genetikai betegségek	76

6.2. A magzati keringés hemodinamikai változásai fetalis betamethasone adását követően.....	77
6.3. A polycystás ovariumok három-dimenziós ultrahang-jellegzetességei	
sebészi és gyógyszeres kezelést követően	81
6.3.1. A laparoszkópiát követően tett megfigyelések	81
6.3.2. A gyógyszeres kezelést követően jellegzetességek	83
7. Következtetések. Az eredmények gyakorlati hasznosítása.	88
7.1. A három-dimenziós ultrahang jelentősége a magzati diagnosztikában.....	88
7.2. A két-dimenziós és a térbeli ultrahang jelentősége direkt magzati corticosteroid kezelés hemodinamikai hatásainak elemzésében	92
7.3. Három-dimenziós ultrahanggal tett megfigyelések polycystás ovarium szindrómában sebészi és gyógyszeres kezelést követően.....	94
8. Köszönetnyilvánítás	96
9. Felhasznált irodalom	97
10. Publikációs jegyzék.....	111
10.1. Témakörben megjelent közlemények jegyzéke	111
10.2. Témakörben elhangzott előadások jegyzéke.....	115
10.3. Nem a témakörben megjelent közlemények jegyzéke	122
10.4. Nem a témakörben elhangzott előadások jegyzéke.....	124

1. Bevezetés

A képalkotó eljárások közül az utóbbi másfél évtizedben az ultrahang-diagnosztika rohamos fejlődésének lehettünk tanúi. A nagyfelbontású ultrahangtechnika számos elnyehetvé tette a méhen belül fejlődő embrió, később a magzat pontos anatómiai és funkcionális állapotának vizsgálatát, megnövelte ismereteinket a normális embrionális és magzati fejlődésről, ezzel javította a jelentős számban előforduló komplex malformációk prénatális diagnózisát. Az ultrahang-diagnosztika által nyújtott információk átalakították a szülészeti ellátásban folytatott gyakorlatunkat, napjainkban ez a technika a szülészeti nélkülözhetetlen eszközévé vált.

Hazánkban a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzésének feltételei részletesen meghatározottak és kidolgozottak: a napjaink gyakorlatát megalapozó MSZNUT rendtartás pontosan definiálja a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzéséhez szükséges személyi jártasságot, tárgyi feltételeket, intézményi szintet, továbbá meghatározza a szülészeti vizsgálatok célját, megadja a vizsgálandó képleteket és mérendő mutatókat, megszabja az összefoglaló értékelés (lelet) formai és tartalmi követelményeit. Az ultrahangvizsgálatot végző személy e tevékenységéért szakmai, erkölcsi, etikai és jogi vonatkozásban egyaránt felelős.

A terhesség alatti szülészeti vizsgálatok (panasz és tünetmentes terhesek meghatározott elvek szerinti, válogatás nélküli ultrahangvizsgálata) elsődleges célja a terhességi kornak megfelelő normális, vagy ettől eltérő kóros állapotok szűrése, vagyis a méhen belül fejlődő embrió, majd magzat normális és kóros morfológiai, valamint funkcionális viszonyait ábrázolja. A terhesség alatt javasolt szülészeti vizsgálatok számában jelentős különbségek mutatkoznak az egyes országok között, Magyarországon a 12., 18-20., 30-32. és a 36. terhességi héten javasolt ultrahang szülészeti vizsgálatot végezni.

A magzati fejlődési rendellenességek 1960-as években történt első ultrahang-leírása óta számos, egyre tökéletesebb diagnózis született két-dimenziós (2D) ultrahangvizsgálattal. Ahogy a képi minőség javulása fejlesztette a kifinomult diagnosztikai lehetőségeket, a 2D ultrahang korlátai egyre világosabbá váltak. Ilyen a képi információ, mely függ a beállítás szögétől, a megjelenítés pedig az ultrahangvizsgálatot végző gyakorlatától. A 2D ultrahangvizsgálat csupán metszeti síkok ábrázolására képes, a vizsgált terület síkjainak száma behatárolt, „foto-realisztikus felületi, illetve áttetsző” képek megjelenítése nem lehetséges, a

térfogatmérés pontatlan, továbbá nehéz a reprodukálhatóság, a dysmorphologiai értékelés korlátozott.

A humán magzat első három-dimenziós (3D) ultrahangképét 1974-ben készítették el 15 db, 1-cm-es közönként készített ultrahang-tomogram felhasználásával, később rekonstruálták a magzat geometriai modelljét. A 3D ultrahang forradalmasította a képalkotást, mivel ábrázoló kapacitása korlátlan síkban képes a vizsgált területet megjeleníteni. A magzati anatómia 3D ultrahangvizsgálatának legújabb eredménye a „szoborszerű” kép.

A képi megjelenítés számos módszerének összegzésével a 3D ultrahang potenciálisan első lépett a diagnosztikus képalkotó eljárások első helyére a szülészetben. A felületi rekonstrukciós üzemmód hasznos a magzat felszíni struktúráinak körvonalazására. A fej-nyaki képletek, valamint a végtagok minor alaki rendellenességeinek 3D megjelenítése segíthet a kromoszóma rendellenességek és szindrómák felismerésében. A magzati csontváz transzparens maximum üzemmódban plasztikusan ábrázolható.

A 3D vizsgáló módszer a diagnosztikus pontosság és gyorsaság jelentős javulását eredményezte. A térhatású kép segítségével az embrió és a magzat anatómiai viszonyai pontosabban elemezhető, számos fejlődési rendellenesség korábban kerül felismerésre. A 3D ultrahang adta lehetőségek már a terhesség kezdeti heteiben jelentősek. A magzati szerv-volumetria kiegészítve a 3D áramlásvizsgálatokkal normális és kóros szervműködés vizsgálatát teszi lehetővé. Új ismeretekkel gazdagodhatunk a magzati fiziológia területén. A terhesség második és harmadik trimeszterében mód nyílik a rizikóterhesek egy részének kiemelésére. A pontos és korai diagnózis első feltétele a helyes terápia bevezetésének nem-invazív gyógyszeres és invazív méhen belüli kezelések esetén egyaránt. Ezen eljárások a koraszülöttek, ezen belül is az igen alacsony súlyú magzatok életkilátásait és életminőségét számottevően növelhetik.

A technika fejlődésével megvalósult a 3D digitális képalkotás és archiválás, mely lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül tovább vizsgálódjunk. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai, vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

A XXI. század küszöbén forradalmi áttörést hozott a mozgóképet adó négydimenziós (4D), más néven „real-time 3D”, vagy „live-3D” technika klinikai gyakorlatba való bevezetése. Megfelel számú volumenkép-sorozat adott képfeldolgozási sebességgel történő leképezése és megjelenítése révén filmszerű élményként látható a 3D vizsgálattal „szoborszerű”, stationer embrió és magzat mozgása. A folyamatos valós idejű térbeli ábrázolás révén a magzat méhen belüli fejlődése, viselkedése, személyiségének és egyediségének kialakulása tanulmányozható. Ez egyúttal a szülő és a magzat közötti kötődést jelentősen erősíti. Azonban számos etikai kihívást is jelent.

A nőgyógyászati diagnosztikában a petefészkek és a méh normális és kóros állapotainak vizsgálatánál a szervvolumetria kiegészíthető egyedi háromdimenziós, térbeli áramlásvizsgálatokkal: color histogram-analízis alkalmazásával kvantitatív szövet- és szervperfúziós vizsgálatok végezhetőek.

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. októbertől végzünk az országban elsőként három- és négydimenziós (3D/4D) ultrahangvizsgálatokat.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az ultrahang-diagnosztikai eljárások fizikai alapjai

A hang rugalmas közegek mechanikai rezgésállapota, amely a közegben hullámként terjed. Aszerint, hogy a közeg részecskéi a terjedés irányában, vagy arra mer legesen rezegnek, longitudinális és transzverzális hullámokat különböztetünk meg. Szilárd testek esetén mindkét forma létrejöhet, míg folyadékokban és gázokban (a nyírófeszültség hiánya miatt), csak longitudinális hullámok alakulhatnak ki. A lágy szövetekben kialakuló nyírófeszültségek elhanyagolhatók, ezért - a hangterjedés szempontjából - a lágy szövetek folyadéknak tekinthetők. A hallható hang és az ultrahang fizikailag azonos típusú hullámjelenségek, csupán frekvenciában különböznek egymástól. Az emberi hallástartomány 20 és 20000 Hz közé esik, az ultrahangtartomány 20000 Hz fölötti frekvenciaértékeket jelent. A hanghullámban a közeg részecskéinek mozgásállapota, egyúttal mozgási energiája is továbbbővül. Az intenzitás a sugárzás irányára mer legesen elhelyezett egységnyi felületen idő egység alatt áthaladó energiát jelenti. Az ultrahangban terjedő energia a súrlódás, a fejlődés miatt a terjedés közben veszteséget szenved, a sugárzás intenzitása csökken. A közeg energia felvételét összefoglaló néven abszorpciónak szokás nevezni.

Az ultrahang előállítására általában piezo-elektromos tulajdonsággal rendelkező kristályból alkalmasan kimetszett darabot vagy megfelelő előkészítést követően hasonló módon viselkedő kerámiakorongot (lapocskát) alkalmaznak. A piezo-elektromos jelenség lényege, hogy az ilyen kristály vagy kerámialapka alkalmas felületein töltésszétválás tapasztalható, ha mechanikailag deformálják. Így az ott elhelyezett elektródok között feszültség mérhető. A jelenség visszafelé is lejátszódhat (inverz/reciprok piezo-hatás): elektromos térben (rákapcsolt feszültség hatására) megváltozik a lapka vastagsága. Ha a lapkára - amely megfelelő elektródrétegekkel van ellátva - változó feszültséget kapcsolunk, a vastagságváltozás periódikusan követi a feszültség változását, mégpedig ugyanolyan frekvenciával, mint amilyen a feszültség változik. Amennyiben ez a frekvencia az ultrahang frekvenciatartományába esik, a kristálylapka ultrahangot bocsát ki a vele érintkező közegbe.

Az ultrahangforrások általában egymástól egyforma távolságban elhelyezkedő kisméretű elemekből felépülhetnek egységekként képzelhetők el. Az elemek egy-egy

pontforrásként gömbhullámokat bocsátanak ki. Amennyiben a kibocsátás fázisa és a terjedési sebesség azonos, a sok gömbhullám eredje interferenciajelenségek miatt a pontforrás-sorral párhuzamos síkhullám lesz. Egy ultrahangforrás tehát egy ultrahang-frekvenciájú váltakozó feszültségforrásból (szinuszoszcillátor) és egy elektromechanikus rezgésátalakítóból (transzducerből) áll. Az ultrahangsugárzásnak a forrásból a testszövetbe, illetve a reflektált jelnek a testszövetből a detektorba való eljuttatásának feltétele, hogy a forrás és a test között csatolóközeg helyezkedjék el.

Az ultrahang-diagnosztika az ultrahanghullámok visszaverődésén alapul. Az impulzus-echo módszerekkel nyert diagnosztikai felvételeken csak olyan részletek jelennek meg, amelyek határfelületén az ultrahang visszaverődik: ez a reflexió jelensége. A legfontosabb megjelenítő eszköz a katódsugárcső. A katódsugárcső egy olyan vákuumcső, amelynek egyik (kisebb átmérőjű) végén elektronágyú van, a másik (nagyobb átmérőjű) vége lumineszkáló anyaggal bevont (lumineszkáló ernyő), közöttük pedig az elektronok eltérítésére alkalmas lemezpárok (elektródák) vannak. Az elektronágyú a cső tengelyében futó vékony elektronnyalábot (katódsugarat) állít el. A két - egymásra merőleges helyzetű, x (vízszintes) és y (függőleges) irányú - eltérítő lemezpáron lévő feszültségtől függ, hogy a katódsugár mennyire térül el eredeti irányától és hol okoz fényfelvillanást a lumineszkáló ernyőn. A kétdimenziós kép a világító pont fényességének változtatásával valósul meg. Bistabil a kép, ha a képpontok fényessége csak kétféle érték lehet; szürketónus vagy „gray-scale” a kép, ha a katódsugár intenzitása több fényességfokozatot tesz lehetővé.

A valós idejű („real-time”) 2D-B-kép nem más, mint egydimenziós B képek sorozata. A tomográfia elnevezés arra utal, hogy ebben a módszerben az ultrahang segítségével a test valamely síkmetszetéről készítünk képet. A kiválasztott síkban különböző irányokban egydimenziós echomérést végzünk, azaz valamilyen elv szerint „végigpásztázzuk” ezen metszeti síkot. Az egyes mérési irányokban kapott echosorozatokat egydimenziós B-képként jelenítjük meg. Az egymás után következő mérési irányok B-képei olyan geometriai alakban jelennek meg a képernyőn, amilyen alakban az ultrahangnyalábbal a test kiválasztott síkját végigpásztázzuk (2D-kép).

2.1.1. Doppler szonográfia

Számos ultrahang-diagnosztikai módszer használja ki a Christian Doppler által 1842-ben leírt jelenséget: ha a hullámforrás és a megfigyelő mozognak egymáshoz képest, akkor a megfigyelő az eredeti frekvenciától eltérő frekvenciát észlel. Ez a jelenség észrevehető mind az elektromágneses hullámoknál, mind pedig a mechanikai hullámoknál, így természetesen az ultrahang esetében is. A Doppler-effektus nem más, mint az ultrahang frekvenciaváltozása, mozgás hatására. Kvalitatíve: a frekvencia növekszik, ha a hangforrás és a megfigyelő közelednek egymáshoz és csökken, ha távolodnak egymástól. A Doppler-módszer klinikai alkalmazásai közül kiemelkedik a véráramlás vizsgálata. A nem diszperz folyadékok belsejében nincs ultrahang reflexió, a vér azonban plazmában diszpergált alakos elemek szuszpenziója. Az ultrahang a mozgó alakos elemeken szóródik, azaz az ultrahangot az alakos elemek, mint másodlagos pontforrások minden irányba szórják, így a transzducer felé is a megfelelő frekvencia eltolódással. A vér ultrahang-szórócentrumai a vörösvértestek.

Ha ismerjük a transzducerünk által kibocsátott (transzmittált) ultrahang frekvenciáját, valamint a visszavert (reflektált) ultrahang frekvenciáját, akkor kiszámíthatjuk a két frekvencia közötti különbséget: ez a Doppler-frekvencia „shift” (eltolódás). A Doppler-shift frekvencia a hallható tartományban van, ami óriási előny, mivel fülünk igen érzékeny detektora a magas frekvenciájú hangoknak. A visszavert Doppler-shift frekvenciát egy frekvencia-analizátor komponenseire bontja frekvencia, fázis és amplitúdó szerint. A Doppler-spektrum/görbe az egyidejűleg jelenlévő különböző sebességekből származó Doppler-shift sebességkomponenseit ábrázolja az idő függvényében. A függőleges tengely jelzi a frekvenciaváltozást (Doppler-shift) kHz-ben, vagy mutathatja a sebességet cm/s-ban, a vízszintes az idő tengely.

A Doppler-görbe egyes pontjai különböző szűrési fokozatúak a hang intenzitásától függően. Nagyobb hangintenzitás világosabb jelet, míg alacsonyabb intenzitás sötétebb árnyékot mutat. A spektrum helyzete jelzi az áramlás irányát. A transzducer felé áramló vér esetében, duplex ultrahanggal az alapvonal feletti, pozitív görbét látunk, color Dopplerrel piros színben látjuk az eret, és fordítva, a távolodó áramlás negatív görbét eredményez, illetve kék színben látjuk az eret color Dopplerrel. Az áramlási sebesség kiszámításához ismernünk kell az ultrahang-nyaláb és az ér tengelye által bezárt szöget. A Doppler-shift frekvencia és a szög segítségével

kiszámíthatjuk a sebességet (cm/s). Az áramlási sebesség mérése igen pontatlan, ha a szög nagyobb, mint 60 fok.

A szülészeti diagnosztikában alkalmazott *pulzus Doppler* elve az, hogy egyetlen piezo-elektromos kristály rövid impulzusokban bocsátja ki az ultrahangot, majd beállítható késleltetéssel (pulzus repetíciós frekvencia, mélység-szelektivitás) érzékeli a visszavert hullám frekvenciáját. Duplex scanner esetén a 2D struktúra képen pontosan meghatározható a mérendő terület. Elnye a pontos, szelektív mérés, meghatározható a vizsgált ér és a transzducer kölcsönös helyzete. Hátránya a nagyobb ultrahang-energia, és a pontos mérés érdekében szükséges duplex fej és berendezés költségessége.

A *color Doppler* lényegében ugyanazon az elven működik, mint a pulzus Doppler. Ebben az esetben nem egyetlen „kapu” gyűjti a Doppler-információt, hanem nagyszámú kapu veszi fel a Doppler-jeleket (multigate rendszer), és párhuzamos csatornákon küldi a számítógép elemző részébe. A beérkező jeleket a frekvenciaspektrum szélessége és amplitúdójuk szerint elemzi a computer. A „gray-scale” és a color Doppler-képek egyidejű megjelenítésének legelterjedtebb módja az ún. autokorrelációs eljárás. Ennek lényege, hogy a transzducer egymás után több ultrahang-impulzust küld azonos irányban. Ha a visszavert felület elmozdult a két egymást követő ultrahang-impulzus között, a két visszaérkező echo eltér lesz. A computer összehasonlítja a beérkező jeleket: ha azonosak, nem mozgó struktúráról van szó, „gray-scale-ben” jelenik meg, ha mozgó struktúrát regisztrál, színeket kapunk. Azokon a helyeken, ahol mozgás van, a megváltozott frekvenciának megfelelően (Doppler-shift) színes pontokat kapunk, a transzducer felé történő mozgás (pl. véráramlás) esetén szokásosan az a terület meleg színnel (piros) ábrázolódik, a transzducertől távolodó irányú mozgás esetén hideg színnel (kék).

A color Doppler-kép tartalmaz bizonyos sebesség-információt is. Nagyobb sebességek világosabb színárnyalatban jelennek meg, míg a kisebb sebességeket sötétebb színárnyalatok reprezentálják. Azonban a jelenleg használt color Doppler-eszközök többsége sebességmérésre nem javasolható, a color Doppler a kvalitatív duplex vizsgálat eszköze. A color Doppler elnyeli a gyorsabb kvalitatív duplex vizsgálat, az egyidejű 2D/Doppler információ, egyszerre nagyobb érszakasz látható, kis erek vizualizálhatók, pontosabb a sebességmérés pulzus Dopplerrel. Korlátai a pontatlan sebességmérés, a sebességátlagolás miatt nagyobb sebességek rejtve

maradhatnak, lassú áramlás rejtve maradhat, és a termékek keletkezésével kell számolni.

A kvalitatív és kvantitatív duplex ultrahangvizsgálat feladata eldönteni, hogy a vizsgált területen érképlet-e, amit látunk, van-e benne áramlás, milyen az áramlás iránya, artéria-e vagy véna, melyek az áramlás mennyiségi jellemzői, és milyen a szöveti keringés? Megjegyezendő, hogy nemcsak erekben láthatunk Doppler-jeleket, folyadéktartalmú képletekben, cystákban is lehet áramlás, átvett pulzáció. Az egyes artériáknak és vénáknak jellegzetes egyéni spektrumuk van, ezek ismeretében felismerhetjük a kóros áramlási jelenségeket. Alapvetően két dolgot keresünk: az érkeket és az érkeket ellátási területén bekövetkező ellenállás-változásokat. A daganatok duplex-vizsgálatának alapja a patológiából és az angiográfiás irodalomból közismert azon tény, miszerint a malignus daganatok vascularisatioja a normális szövetekétől eltér. Doppler-vizsgálattal jól felismerhet a tumoron belüli neovascularisatio és az arterio-venosus shunt-rendszer.

A kvantitatív duplex ultrahangvizsgálat a keringés mennyiségi jellemzését jelenti. A Doppler-frekvencia változása vagy a kiszámított sebesség alapján következtethetünk a kóros keringésre. A módszerben rejlik korlátok miatt ma elsősorban a perifériás erek vizsgálatában használjuk a mennyiségi meghatározást, hasi duplex-vizsgálatokban nem eléggé megbízható. A véráramlás kvantitatív mérésével kapcsolatos fő problémák az átlagsebesség pontos meghatározása, mely ideális mérési körülményeket igényel (zajmentesség, egyéb mozgások hiánya), az érátmérő pontos mérése nehézkes: az általában vizsgált erek mérete és a készülékek felbontóképessége gyakran ugyanazon nagyságrendbe esik, az ér keresztmetszete nem pontosan kör alakú, az érfal vastagságának meghatározása bizonytalan, az érfalak mozognak (pulzálnak).

Hasi duplex-vizsgálatokban, továbbá az utero-placentáris keringés jellemzésére különböző szemikvantitatív Doppler-indexek terjedtek el, mivel az átáramló vérmennyiség (flow) becslése nagyon pontatlan módszer, így gyakorlati klinikai értéke is csekély. Az áramlás jellemzésére használatos paraméterek a szisztolés/diasztolés arány (S/D), a rezisztencia index (RI), és a pulzatilitási index (PI).

A Doppler-spektrum kvalitatív elemzésénél a következő alapelveket vesszük figyelembe: a görbe felszálló szárának meredekségét a szív kontrakciós ereje, a leszálló ág lefutását az artéria rugalmas tulajdonságai határozzák meg, míg a végdiasztolés sebességet a perfundált terület vascularis rezisztenciája befolyásolja. A köldökartéria-

flowmetria a cotyledok keringésér l, a magzati oxigenizációt meghatározó boholykeringésr l, míg a magzati aorta descendens-flowmetria az alsó végtagok és a splanchnikus terület perifériás ellenállásáról ad felvilágosítást. Az artéria cerebri mediában áramló vér mennyisége, illetve az artériás sebességpulzus lefutása jellemzi az általa perfundált agyi terület rezisztenciáját, mely a magzati agyi autoregulatio révén és a fetalis keringés redistribúciójával változik.

A power Doppler - color power angiográfia (CPA) radiológiai gyakorlatba való bevezetésével a szöveti perfúzió pontosabb vizsgálatára nyílt lehet ség. E modern technika a Doppler-shift frekvencia amplitúdó komponensét használja. Frekvenciasz résre nincs szükség, emiatt a CPA nagyobb áramlási sebességekre, illetve egyébként rejtve maradt lassú áramlási szignálokra való érzékenysége a color Doppleréhez képest sokkal kedvez bb, nem kell számolni ultrahang-m termékek keletkezésével, és a CPA független az ultrahang-nyaláb és a vizsgált ér tengelye által bezárt beesési szögt l. A CPA egyetlen hátránya, hogy nem ad információt a véráramlás irányáról és sebességér l.

2.1.2. A három-dimenziós rekonstrukció

A 3D rekonstrukció alapjául 2D képek (helyesebben a 2D képek tárolt adatai) szolgálnak. Egyik használt megoldás az, hogy a sugárzót - miután egy síkot végigpásztázott - egy léptet motor néhány fokkal elforgatja egy új síkba úgy, hogy a pásztázott síkok vagy úgy rendez dnek egymás mellé, mint a torta vágásfelületei (a síkok forgástengelye ekkor a torta szimmetriatengelye); vagy pedig úgy, mint egy lazán kinyitott könyv lapjai (a forgástengely ekkor a könyv gerincének felel meg). Ebben az új technológiában az adatfeldolgozás három egymásra mer leges, ortogonális síkban történik. A sagittális, a transzverzális síkok mellett adatokat kapunk a fronto-coronális síkról is, amely segítségével a görbült felszíneket is tudjuk ábrázolni és vizsgálni. Ezzel forradalmi áttörés jött létre az ultrahang vizualizációban. A 3D képalkotás f bb lépései a következ k:

1. A 2D echo-adatok értékelése az ultrahang nyaláb mentén

Ez a lépés tulajdonképpen a 2D kép megalkotását jelenti, amelynek a létrehozatala semmiben nem különbözik a hagyományos 2D készülékek korábban részletezett működésétől.

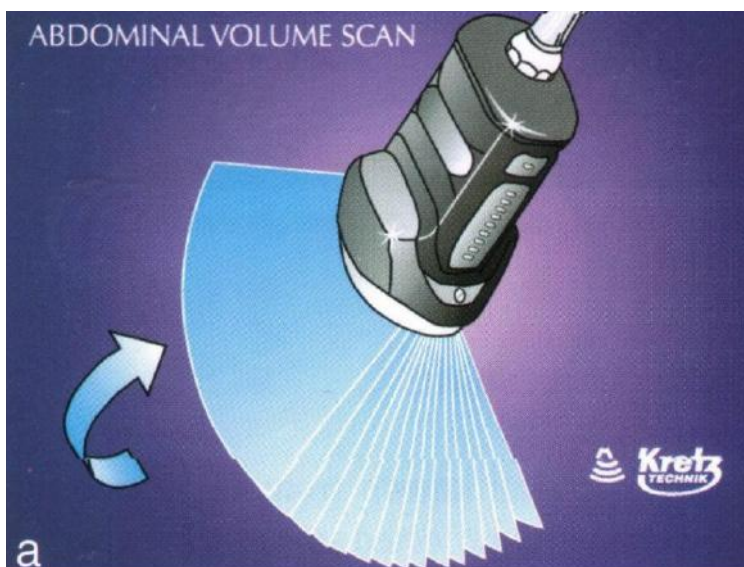
2. A vizsgálandó terület feletti pásztázó ultrahang nyaláb segítségével 3D adatbázis létrehozása

Ez két munkafázis kombinációjából jön létre:

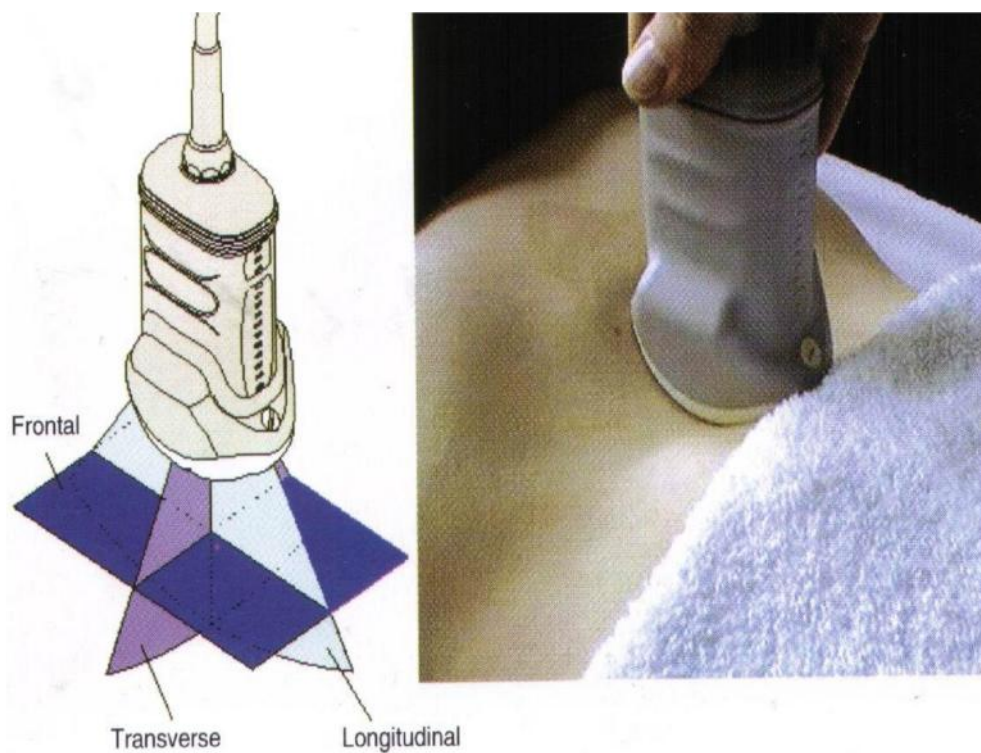
- az ultrahang nyaláb tengely körüli rotációjából, és
- a távolsági /mélységi/ információvá lefordított hullám visszaverési időből, ami az adott közegben való hullám terjedési sebességétől függ.

3. Adattárolás és réskitöltés eljárás

A 3D készülékek esetében az adattárolás a gép memóriájába történő rögzítést jelenti, ami típusoktól és hardvertől függően, akár több órányi vizsgálati adat is lehet. Magyarázatra szorul a réskitöltés (ún. „gap-filling”) eljárás is. Erre azért van szükség, mert a 3D transzducer által másodpercenként képzett 250 darab 2D sonogram nem fedi le a teljes területet, közöttük 2D-ben háromszögek, míg 3D-ben gúla alakúak maradnak ki az ultrahang nyalábok útjaiból. Mivel ezeken a területeken a reflexió zérus, ez két dolgot jelenthetne, és hibalehetőség hordozna magában az adatfeldolgozásban. Egyfelől a zérus reflexió ugyanis azt jelenti, hogy az adott területet olyan anyag (folyadék-cisztikus képlet) tölti ki, melyen az ultrahangsugár 100%-ban áthatol, másfelől azt jelenti, hogy az adott részen valóban nincs adat. Mindezek kiküszöbölésére a szomszédos hullámok interferenciájából a gép „software-e” az adott területről egy egységes és korrekt képet alkot.



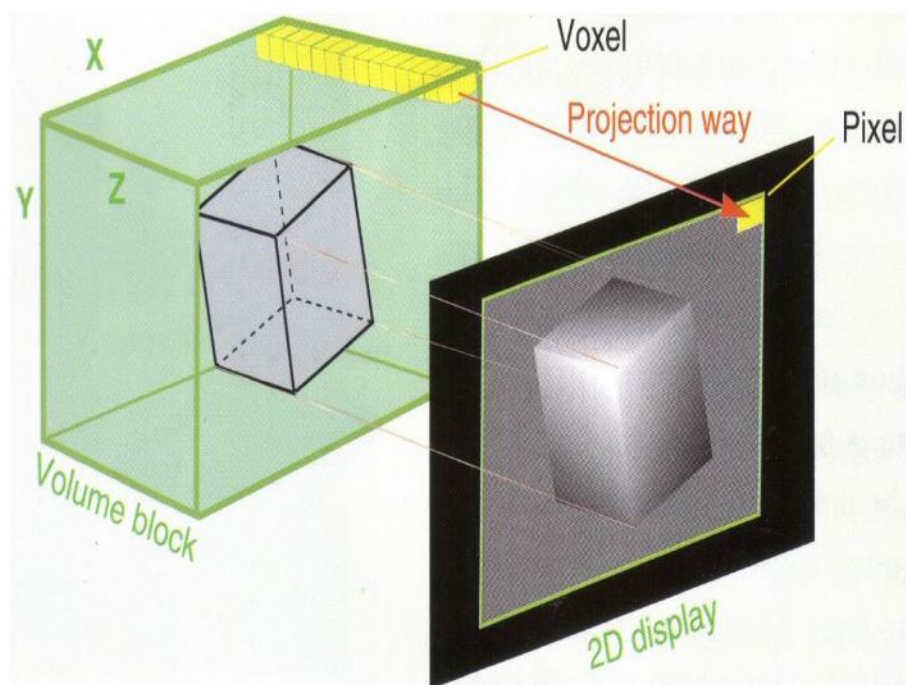
1. ábra: Az abdominális transzducer és az általa másodpercenként képzett 2D szonogram- sorozat



2. ábra: A három egymásra mer leges ortogonális sík, amelyekb l az adatleképzés készül. A kép másik felén a vizsgálat menete látható.

4. Adat megjelenítés (vizualizáció)

Ebben a fázisban a kapott 3D adatokat visszaalakítjuk 2D-be és egy síkmonitoron jelenítjük meg. A távolsági, mélységi információkhoz a készülék egy-egy színt rendel. A távolabbi, mélyebb területekhez sötétebb színeket, míg a közelebbi, felületesebb régiókhoz világosabbakat társít a készülék, és ezek révén kelt térbeli 3D érzetet a kijelzőt figyelőben.



3. ábra: A térbeli struktúrák síkmonitoron való megjelenítése, a 3D kép keletkezése

2.2. A három-dimenziós ultrahang rövid története

A klasszikus humán embriológiát 1880-1885 között *Wilhelm His* alapozta meg. Szövetteni metszetekről készült szabadkézi rajzok alapján tömör gyantából 3D rekonstrukciókat készített. Nyolcvan évvel ezelőtt *Jenkins* a fejlődő emberi agyról 3D rekonstrukció alapján volumetriás vizsgálatokat végzett (1). Később a modern humán embriológiában speciális rajzoló eszközökkel való megjelenítést gyakran használtak. Több mint 10 évvel ezelőtt vezették be a kis embrionális struktúrák megjelenítésére a computer technológiát. Manapság az ún. „*Carnegie collection*”-ból az embriók részletes 3D képeit mágneses rezonancia (MRI) alkalmazásával készítik. Ez az MRI technológia a kis képleteknek is jó minőségű 3D képeket készít, ami könnyebbé teszi a komplex embrionális anatómia megértését (2).

A humán magzat első 3D ultrahangképét 1974-ben készítették el 15 db, 1-cm-es közönként készített ultrahangtomogram felhasználásával. *Robinson* 1975-ben vezette be a petezsák térfogatmérésének új koncepcióját 2D-ben, majd később *Brinkley és mtsai* rekonstruálták a magzat geometriai modelljét (3). Az 1980-as évek vége óta a 3D ultrahangtechnika a kutatás fő területévé vált a medicinában, majd az 1990-es évek második felében a szülészeti-nőgyógyászatban is. Jelenleg a 3D ultrahang-technika fejlettsége olyan stádiumban van, amely néhány mm-es struktúrák in vivo térbeli megjelenítését teszi lehetővé.

A 3D ultrahang adta lehetőségek a terhesség kezdeti heteiben jelentősek. Az embrionális periódus, amely a fogamzástól a 9. hétig tart különösen fontos. Az anatómiai képletek és szervrendszerek fejlődése ezen időszakban zajlik, a legtöbb fejlődési rendellenesség ekkor alakul ki. Manapság a direkt méhen belül végzett embrioscopia és fetoscopia alkalmas az ébrényi és magzati fejlődés korai vizsgálatára, de ezen invazív vizsgálati eljárások számos szövdmény lehetőséget hordoznak. A 3D ultrahangtechnika hasznos non-invazív eszközévé vált a korai embrionális és magzati fejlődés tanulmányozásának, amely helyettesítheti ezen invazív vizsgálati eljárásokat (4, 5).

2.3. Típusos embrionális jellegzetességek három-dimenziós ultrahanggal

5. hét

A gestatiois gy r el ször az 5. hét közepén ábrázolódik, kis, gömböly echomentes képletként az endometriumon belül, térfogata $1,5-2,0 \text{ cm}^3$, jól elkülöníthet a pseudogestatiois gy r t l. A fejlőd embrió jeleként a kis, másodlagos szikhólyag látható legkorábban. A szikhólyag a terhesség 10. hetéig növekszik, miután eléri a maximális méretét, egy héten át nagysága változatlan, majd csökkenni kezd. *Kurjak* és *Kupesic* úgy találták, hogy a terhesség kimenetele szempontjából prediktív értékkel bír a szikhólyag 3D ultrahanggal történ térfogat mérése, valamint erezettségének megítélése (6, 7). A 2-3 mm hosszú embrió a szikhólyag megjelenése után 24-48 órával válik láthatóvá, kb. 33 nappal az utolsó menstruációt követ en.

6. hét

Az embrió 3D ultrahang képe egy kör alakú terjedelmesebb fej és egy vékonyabb test formájában jelenik meg. A ductus omphalo-mesentericus az embrió hosszának kb. 3-4-szerese.

7. hét

Láthatóvá válnak a gerinc, és a végtagbimbók. Az amnion elkülöníthet a chorion frondosumtól és a chorion laevet l. Az agyi struktúrákban felismerhet ek a kezdeti differenciálódás jelei. Power Dopplerrel látható az embrionális erezettség, color Doppler-vizsgálat alacsony áramlási sebességet és a diasztolés áramlás hiányát mutatja az agyban.

8. hét

A végtagok teljes megjelenítése a legszembet n bb, az agyi képletek elemezhet vé válnak. A hagyományos color Dopplerrel felfedezhet ek az embrionális véráramlás jelei. Elkülöníthet k az arteria carotis és a vertebrális artériák.

9-10. hét

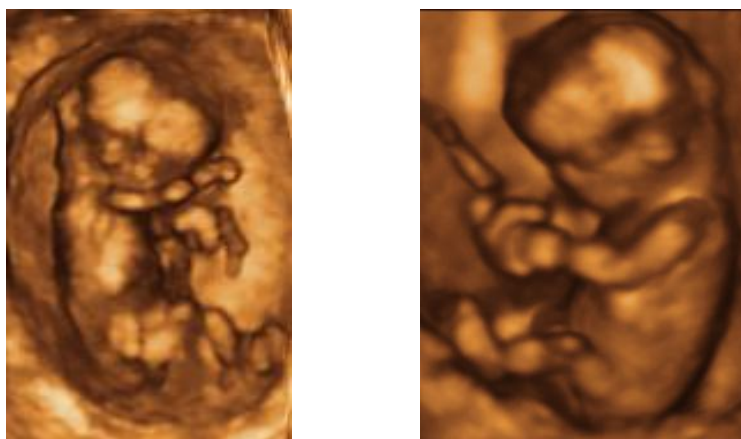
Felismerhet az arc kialakulása, néha a küls fül is felfedezhet . A belek kétszer fordulnak 170° -ban, visszatérve az eredeti pozíciójukba, ugyanabban az id ben, amikor a hasfal fejlődése és záródása befejeződik. A korai gerinc teljes hosszában vizsgálható két echogen párhuzamos vonalként. A 10. héten a choroid plexusban

megfigyelhetők a véráramlás jelei, melyet alacsony vascularis impedancia jellemez. Liang a 10. héten ectopia cordis diagnosztizált 3D ultrahangvizsgálattal (8).

11-12. hét

Az embrionális arc részleteiben tanulmányozható: elkülöníthetők a szemüregek, az orr, a felső és alsó állcsontok. Az agyi keringés részletesen vizsgálható 3D áramlási vizsgálatokkal (CPA). A 11. hét után az RI az intracerebellaris és a plexus artériákban a legalacsonyabb. *Wladimiroff, Van Zalen-Sprock és mtsai* vizsgálatai szerint a cerebralis vénák elkülönült hemodinamikai rendszert képeznek, mely a terhesség kezdetétől független a magzati keringés más részeitől. Ennek a mechanizmusnak köszönhetően az ébrényi agy feltételezhetően védettebb a hypoxiával szemben már a terhesség korai szakaszában is (9, 10). A középbél herniatioja miatt a hasfal kisfokú kitüremkedése élettani jelenséggént értékelendő. Az uroetikus szervrendszer fejlődése nyomon követhető. Az embrionális mellkas, gerinc, és végtagok részletes analízise lehetséges. A csigolyák, bordák, porckorongok 3D elemzése a vázrendszeri rendellenességek diagnózisa szempontjából nem várható lehetőségeket rejt magában.

Az 1990-es években az embrionális tarkóred mérése látványosan növelte a számbeli kromoszóma rendellenességek felismerési arányát (11, 12). Mérési hibát okozhat a nuchalis régió és az amnion-membrán együttes leképezése. A multiplanáris 3D ultrahangvizsgálat során a medián-sagittális metszet pontosan beállítható (13), (1. kép).



1. kép: 12-hetes embriók

2.4. Az embrionális véráramlás három-dimenziós ultrahangvizsgálatának jellegzetességei

Jelen adatok szerint összefüggés látszik a szikhólyag szerkezeti változása, áramlási viszonyai, valamint a terhesség kimenetele között.

A 8. terhességi héttől a 3D power Doppler lehet végezni a teljes magzati keringés megjelenítését.

A 9-10. gestációs héttől a circulus arteriosus Willisii 2D/3D power Dopplerrel ábrázolódik.

A 11-12. héten végzett Doppler-vizsgálatok szerint a cerebrális erekben az áramlási ellenállás valamivel kisebb, mint a második trimeszter végén. Ezzel szemben, a leszálló aortában és a köldökartériákban az impedancia jelentősen csökken a második trimeszterben, ami a placentában bekövetkező érrendszeri változások következménye.

Feltételezhető, hogy a magzati fej első és korai második trimeszterben észlelt kedvező vérellátása az agyi keringés alacsony rezisztenciájának, az erek korai fejlődésének köszönhető, egy olyan stádiumban, amikor más embrionális/magzati részekben és a placentában a rezisztencia magas. Egy további feltételezett mechanizmus, ami segíti a magzati fej megfelelő növekedését, az aorta isthmusának relatív szűkülete, ami miatt a bal kamrából a vér kiáramlása a fej felé irányul. A terhességi kor előrehaladtával a perifériás ellenállás csökken, az aorta isthmusának átmérete nem, emiatt a vér kiegyenlítően áramlik más magzati részek felé (14, 15).

2.5. A normális és kóros magzati anatómia három-dimenziós ultrahangvizsgálata

A hagyományos 2D ultrahangvizsgálat a magzati anatómia tomografikus megjelenítését teszi lehetővé. A 3D ultrahangvizsgálat volumen képeket ábrázol a 2D ultrahang metszeti képeivel szemben. A térfogat-leképezés a magzat panoráma képét ábrázolja felületi rekonstrukciós üzemmód alkalmazásával. További felületi képek nyerhetők a volumenen belüli bármely területről is. A magzati anatómia 3D ultrahangvizsgálatának leglátványosabb eredménye a „szoborszerű” kép. A volumenen belül minden struktúra vizsgálható nemcsak felületi nézetből, hanem szimultán megjelenített áttetsző (ún. transzparens) üzemmódban is (16, 17).

A jó minőségű 3D felületi ábrázolás nélkülözhetetlen feltétele a három ortogonális sík és alapszmet megjelenítése, valamint a vizsgálni kívánt felület és az ultrahangvizsgáló fej (transzducer) közötti megfelelő nagyságú magzatvízablak jelenléte. Fontos az ortogonális síkok optimális pozícionálása, hogy közvetlen (tiszt) felületi képet nyerjünk. A felületi rekonstrukciós üzemmód hasznos a magzati arc és a végtagok körvonalazására. A portrészter 3D rekonstrukciók, különösen a felületi megjelenítés megnyugtatók a születet normál magzat esetén, és hozzájárulnak a pozitív feto-maternalis és feto-paternalis kapcsolatok kialakulásához (2). Az arc, fül és egyéb cranio-facialis képletek, valamint a végtagok, kezek, lábak és ujjak alaki rendellenességeinek 3D megjelenítése segíthet a kromoszóma rendellenességek és szindrómák felismerésében (18, 19). A magzati csontváz ún. transzparens maximum üzemmódban ábrázolható, a pontos analízis döntő jelentőségű a topografikus rendellenességek felderítésében (2).

Sajnos, klinikailag használható és reprezentatív képek minden betegnél nem készíthetők. Kevés magzatvíz, vagy a magzatvíz hiánya, súlyos elhízás és/vagy intenzív magzatmozgások a 3D megjelenítést nehezítik, vagy megtevesztővé tehetik.

2.5.1. Magzati arc

A magzati arc „szoborszerű” plasztikus megjelenítése a szülészet 3D ultrahangvizsgálat leglátványosabb terméke, mely alapjaiban megváltoztatta a magzati arcról alkotott korábbi elképzelésünket (2. kép).



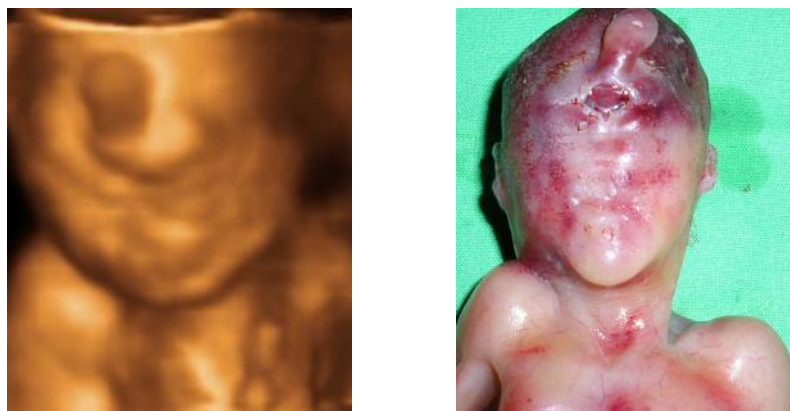
2. kép: Normális magzati arc

A magzati arc domború felület struktúra, melynek megjelenítéséhez optimális fronto-coronális metszet szükséges. A magzati arc portrészter 3D rekonstrukciója és a folyamatos valós-idej , térbeli mozgóképet adó, ún. 4D vagy „él 3D” technikával történő ábrázolása az igazi magzati egyediség legobjektívebb, non-invazív képalkotó vizsgáló módszere. Az arc megjelenítése nemcsak a fejlődő magzat felé nyitja meg a kaput, hanem egy „új személlyel” való első találkozás is. A szülőkre tett lélektani és érzelmi hatása teljes. A szülő-gyermek kapcsolatban ez az új momentum ugyanolyan fontos, vagy talán még fontosabb, mint a terhesség elején a magzat mozgásának, később a magzati szívhangoknak az észlelése. Természetesen ez számos etikai kihívást is jelent.

A magzati arc második trimeszterbeli vizsgálata magában foglalja a fej, az arc, és a profil teljes képét, a szemüregeket, szemeket, szemhéjakat, az orr, filtrum, az alsó és

felső ajkak, az áll, és az orcák vizsgálatát, melyet a fülek azonosítása követ. A normálistól eltérő képletek, a fejlődési rendellenességekkel együttjáró arc-dysmorphismusok kromoszóma rendellenességek fontos jelei lehetnek, és a 3D ultrahangvizsgálat hasznos lehet ezek hatékony feltárásában. Ezen túlmenően jól látható az arc speciális mozgása, mimikája, melyek a magzat méhen belüli viselkedését jól tükrözik a terhesség alatt (20, 21, 22).

A 2D ultrahangtechnikához képest jobb minőségű 3D arc-megjelenítés javasolt magzati ajak-, és szájpadahasadék, arc-, és profil-dysmorphismusok (anophthalmia, proboscis, frontális duzzanat, nasalis híd, hiányzó orr, micrognathia, stb.) (3. kép), pterygium szindróma, skeletális dysplasiák, és magzati fogcsíra rendellenességek (oligodontia vagy anodontia) esetén (23).



3. kép: Proboscis 3D-ultrahang, és feto-patológiai képe

2.5.2. Magzati fej és nyaki struktúrák

A teljes magzati fej különböző térbeli pozíciókba forgatható, mely lehet vértesszi a terhesség legkorábbi szakaszától a különböző vetületek vizsgálatát gyors és megismételhető módon. Könnyen kimutatható az anencephalia, hydrocephalia, encephalokele. Az acrania és az anencephalia 3D differenciál-diagnózisa egyszerűbb. A dysplasticus magzati agy a koponyaalapot borító cerebro-vascularis területként

ábrázolódik, a szemüregek a dysmorphias fej tetején lév protuberantiaként ismerhet k fel.

Az intracranialis anatómia 3D ultrahang-vizsgálata hydrocephalia, holoprosencephalia, és tumorok esetén pontos topográfiai adatokat nyújt az agykamra megnagyobbodásáról, az agyi szövetkárosodás mértékér l, valamint a tumor kiterjedésér l, szerkezetér l, és erezettségér l.

Az oldalsó fej-rendellenességek, mint a fül anomáliái, felületi rekonstrukciós üzemmódban könnyen felfedezhet k. A magzati fülek normálistól eltér formája és mérete számos ismert morfológiai és kromoszóma rendellenességgel, szindrómával lehet összefüggésben (24).

2.5.3. Magzati mellkas

A felületi rekonstrukciós üzemmód lehet vé teszi a mells és hátsó mellkasi hasadékok részletes és pontos analízisét. A szív 3D ultrahang-vizsgálata mozgásának köszönhet en jelenleg még korlátozott érték , a septumdefektusok, conotruncalis anomáliák multiplanáris elemzése, az intracardialis tumorok és folyadékgyülemek volumenvizsgálatai kezdeti stádiumban vannak (25). A valós-idej , „él 3D” technika klinikumba történ bevezetését követ en lehet ség nyílt a magzati szív körülbelül 40 ciklusának multiplanáris, térbeli mozgóképet adó, folyamatos vizsgálatára: „STIC” – *Spatial Temporal Image Correlation*. A magzati tüd 3D ultrahangvizsgálata congenitalis cystikus adenomatoid malformatio, broncho-pulmonalis sequestratio, pulmonalis hypoplasia, és rekeszsérv esetén nyújthat kiegészít információt. A 3D-CPA és color histogram analízis alkalmazásával kvantitatív tüd perfúziós vizsgálatokat végezhetünk.

2.5.4. Magzati has

A hasi defektusoknál az elváltozás kiterjedése 3D vizsgálattal precízen mutatható ki, ami dönt lehet a prognózis megítélésében. A hasfal, esophagus, gyomor, duodenum vizsgálatánál segítséget nyújthat az „elektromos radír”, mellyel a vizsgált szervet fed „felesleges” struktúrák kivághatók, így a patológiás szerv külön is vizsgálható.

A vesék, az ureterek, a húgyhólyag, és ezek csomópontjainak 3D ultrahangvizsgálata (multiplanáris megjelenítés, volumen és perfúziós vizsgálatok) az urologikus szervrendszer veleszületett rendellenességeinek pontos kórismézését segítik el .

2.5.5. Végtagok és csontvázrendszer

A 3D ultrahangvizsgálat felületi rekonstrukciós üzemmódban a normális és kóros végtagok plasztikus ábrázolására képes. A kezek és lábfejek anomáliáit figyelembe kell venni a kromoszóma rendellenességek szűrésekor (26).

A magzati kényszerszertartáshoz, vagy elsődleges neurológiai károsodáshoz kapcsolódó végtagi vagy ízületi congenitalis deformitások, contracturák, és ezek térbeli viszonyai a három ortogonális síkban egyidejűleg tanulmányozhatók. A skeletális dysplasiákkal kapcsolatos jelentős végtagi aránytalanság és/vagy redukció tisztán látható a volumenképek forgatásával (27), (4. kép).



4. kép: *Tanatophor dysplasia*

A 3D ultrahangtechnika transzparens maximum üzemmódja lehetővé teszi a magzati csontváz röntgenképszerű megjelenítését ("babygram"). A malformációk (scoliosis, kyphosis) térbeli elhelyezkedésének 3D vizsgálatánál előny, hogy mindkét irányú görbület egyidejűleg ábrázolódik.

2.5.6. Genitáliák

A küls genitáliák egyértelműen identifikálhatók 3D felületi rekonstrukciós technikával. Ennek a nemhez-kötött örökletesmenet betegségek non-invazív diagnosztikájában van jelentősége.

2.5.7. Fetalis tumorok

A magzati tumorok a morfológiai rendellenességek egy ritka csoportját képezik, a helyes diagnózis mindig nagy kihívást jelent. A két leggyakoribb fetalis tumor a cystikus hygroma és a sacro-coccygealis teratoma. A vizsgáló 3D felületi rekonstrukciós üzemmódban pontosan tájékozódhat a defektus alakjáról, nagyságáról, elhelyezkedéséről, és a környező szervekhez való viszonyáról. Emellett, a társszakmák képviselőivel (genetikus, gyermeksebész, idegsebész, neonatológus, gyermekgyógyász) „méhen belüli interdiszciplináris konzíliumok” keretében előre tervezhetővé válhat a rendellenesség születés utáni (esetlegesen születés előtti) kezelési stratégiája, mely nagyban növelheti a túlélés, illetve a gyógyulás esélyeit.

A 3D ultrahangvizsgálat a térbeli képek alapján plasztikus információt adhat a szülőknek is az elváltozásról, mely segíti őket a várható korrekciós megoldások, gyógykezelések eredményességének megértésében.

2.6. A respiratórikus distressz szindróma megelőzésének új lehetősége

A koraszülés frekvenciája a különböző országokban mintegy 5-10%, és a perinatális mortalitás 70-85%-áért tehető felelőssé. A koraszülések húsz százaléka a 32. terhességi hét előtt következik be, és csaknem egytizede a 28. hét előtt zajlik le. A koraszülöttek halálózásában jelentős szerepet játszó respiratórikus distressz szindróma (RDS) gyakorisága a 25-28. terhességi héten 70-80%, a 29-32. héten közel 30-60%. Az RDS megelőzésére az utóbbi évtizedekben számos új terápiás lehetőség nyílt. A surfactant szintézis fokozódását figyelték meg anyai corticosteroid, thyreotropin releasing hormon, prolaktin, aminophylline, ambroxol, beta-mimetikumok, intra-amnialis lecithin, pajzsmirigyhormonok adása után (28). Ezek közül a klinikai gyakorlatban az *anyai antenatális corticosteroid* (ANCS) kezelés terjedt el széles körben (29).

Az ANCS terápiával foglalkozó randomizált tanulmányok meta-analízise igazolta, hogy a steroid profilaxis akkor a leghatékonyabb, ha az anyai kezelés és a magzat megszületése között 24-168 óra telik el (30). Az RDS gyakoriságának 50%-os csökkenését figyelték meg, ha a kezelés és a megszületés közötti időintervallum legalább 48-72 óra (31, 32).

Humán koraszülöttekben ismételt ANCS terápia eredményeképpen intrauterin növekedési retardációt (IUGR) figyeltek meg (33). Az utóbbi évek irodalmi adatai arra utalnak, hogy preeclampsziával (PE) és IUGR-val szövődött terhességekben az RDS incidenciája nem csökkent, sőt az ANCS terápia hatékonysága is megkérdőjelezhető (34). Visser és mtsai (35) a glucocorticoidok potenciális anyai és magzati mellékhatásairól számoltak be.

Egyszeri, direkt intramuscularisan adott magzati steroid injekció önmagában, vagy pajzsmirigyhormonnal kombinálva számottevően javította a respiratórikus és cardiovascularis funkciót, valamint kedvezően befolyásolta a postnatális metabolikus adaptációt koraszülött bányókban. (36, 37). Állatkísérletes tanulmányok igazolták továbbá, hogy ismételt ANCS terápia IUGR-t okoz, míg a magzatnak direkt adott steroid injekció fokozza a fetales tüdő érettségét a növekedésre gyakorolt kedvezőtlen hatás nélkül (38).

Perinatális munkacsoportunk humán vonatkozásban világossá tett új, *ultrahangvezérelt egydózisú direkt fetales intramuscularis corticosteroid* (DFCS) kezelési

módszert dolgozott ki az RDS prevenciójára olyan magas rizikójú terhességekben, ahol a spontán vagy művi koraszülés lezajlása 24-48 órán belül volt várható (39).

A Doppler-ultrahangtechnika perinatális medicinában való hozzáférhetősége lehetővé tette a humán magzati keringés non-invazív vizsgálatát és tanulmányozását (40). A power Doppler - color power angiográfia (CPA) új perspektívákat nyitott a humán fetus szöveti és szervperfúziós vizsgálataiban (41). A feto-placentaris egység keringését reprezentáló Doppler-flow görbék ANCS terápia okozta változásaival foglalkozó tanulmányok eredményei egymásnak ellentmondó adatokkal szolgáltak (42, 43, 44, 45, 46). ANCS kezelést követően a magzati tüdő perfúzió fokozódását figyelték meg 2D-CPA alkalmazásával (47).

A koraszülöttek RDS-profilaxisára bevezetett új DFCS terápia feto-placentaris keringésre gyakorolt hatását még nem vizsgálták szövdményes humán terhességekben.

2.7. Polycystás ovarium szindróma új megfigyelések tükrében

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a reprodukív korban lévő nők heterogén endocrinopathiája, mely egyben az anovulációs meddőség egyik leggyakoribb oka (48). A szindrómát a petefészkek polycystás morfológiája, a hyperandrogenismus klinikai és biokémiai jelei, valamint krónikus anovuláció jellemzi (49). A PCOS patofiziológiája valószínűleg multifaktoriális és polygén (49-53).

A PCOS klinikai, biokémiai, és szonográfiai szempontból jól körülírt tünetegyüttes: típusos jellegzetességei közé soroljuk a menstruációs ciklus zavarát, a hirsutismust, obesitast, és meddőséget, továbbá a hyperandrogen anovuláció biokémiai bizonyítékait. Az American Society of Reproductive Medicine és a European Society of Human Reproduction and Embryology közelmúltban tartott konszenzus találkozáján (54) a PCOS pontos szonográfiai definíciójában egyeztek meg: vagy több, mint tizenkettő, egyenként 2-9 mm átmérjű follikulus jelenléte, vagy 10 ccm-nél nagyobb mért petefészkek volumen az ovariumok nyugalmi periódusában. A diagnózis felállításához elegendő az egyoldali elváltozás megléte, azonban a tüszűk eloszlása és a petefészkek-stroma echogenitásának jellemzése nem követelmény. Ezzel szemben, nem tekinthető PCOS-nak az a nő, akinél bár a petefészkek polycystás külleműek, de anovuláció vagy hyperandrogenismus nem társul a szonográfiai elváltozáshoz (54, 55).

A PCOS kezelési stratégiájában nincs hatékony monoterápia. A PCOS-hoz társult meddőség kezelésére a legegyszerűbbnek tűnő módszer a clomiphen citráttal és/vagy inzulin érzékenységet fokozó ágensekkel történő ovuláció indukció (56). Amennyiben a clomiphen citrát kezelés sikertelen, a következő lépés a petefészkek exogén gonadotropinokkal történő stimulációja lehet a szokásos ún. „step-up regimen” szerint (57), vagy az ovariumok sebészeti manipulációja. A különböző laparoszkopos sebészeti kezelési stratégiák (unipolar elektrokauterizáció, lézeres photodiathermia, vagy „lézer-drilling”) hatékonynak bizonyultak az ovuláció 6 hónapos időtartamra való visszaállításában, sőt a monopóláris áram jótekingony hatása akár több évig is tarthat (58, 59). A petefészkek sebészeti kezelésére adott válaszreakcióként a gonadotropin szekrécióban bekövetkező jelentős változások eredményeképpen helyreáll a menstruációs ciklus és az ovuláció (60, 61).

Findlay (62) húsz éve tett posztulátuma szerint a reprodukzív szövetek angiogenesisének vascularis és áramlási jellegzetességei tisztán reprezentálják ezen szövetek szerkezetét és működését. Ílymódon, az ovarialis vascularitás és perfúzió változásai korrelálhatnak a tüsző fejlődés és hormontermeléssel kapcsolatos egymást követő ciklikus eseményekkel.

Az endovaginalis power Doppler - color power angiográfia (CPA) hozzáférhetővé lehet vé tette a kismedencei szervek perfúziójának vizsgálatát és tanulmányozását (63, 64).

A közelmúlt irodalmi adataiban (65-74) utalást találhatunk a polycystás ovariumok 3D ultrahangvizsgálattal történt szonográfiai jellemzésére (volumen, stroma-vascularitas és áramlás), köztük a laparoszkópos petefészek „drilling” ovarialis volumenre gyakorolt hatásának tanulmányozására is (75). A laparoszkópos sebészeti kezelés ovarialis volumenre és ezzel egyidejűleg a petefészek véráramlására gyakorolt hatásának 3D-CPA-s elemzését még nem végezték, bár az endoszkópos petefészek diathermia serum és vizelet hormonprofilra, menstruációs ciklusra, és terhességi rátára gyakorolt hatását már behatóan tanulmányozták (58-61, 76).

3. Célkit zések

Vizsgálataim megkezdésekor három f kérdés csoport elemzését, illetve megválaszolását t ztem ki célul:

1. A normális és kóros embrionális/magzati fejlődés komplex 3D/4D ultrahangvizsgálata:

- felületi defektusok vizsgálata,
- a belszervek volumetriás vizsgálata,
- a csontvázrendszer transzparens megjelenítése,
- a véráramlás térbeli ábrázolása.

Elemeztem továbbá azt, hogy:

- a 3D/4D ultrahangvizsgálat mennyiben ér síti meg, vagy zárja ki a feltételezett, hagyományos 2D ultrahangvizsgálattal nyert klinikai diagnózist?
- milyen találati biztonság jellemzi a 3D/4D ultrahangvizsgálatot a fejlődési rendellenességek tekintetében az embrio/feto-patológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálatok tükrében a 2D ultrahanggal összehasonlítva?

2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásainak 2D/3D ultrahangvizsgálata a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követ en:

Az extrém alacsony súlyú koraszülöttek postnatalis cardio-pulmonalis adaptációját javító, humán vonatkozásban klinikánkon a világon els ként bevezetett ultrahang-vezérelt egy dózisú direkt fetalis intramuscularis corticosteroid (DFCS) terápia:

- köldökarteria és a. cerebri media keringésre gyakorolt hatásának 2D-áramlásvizsgálata, továbbá
- a fetalis tüd perfúzió kvantitatív 3D térbeli áramlásvizsgálata color histogram-analízis alkalmazásával.

3. Polycystás ovarium szindrómás medd n betegek petefészekének transvaginalis 3D ultrahangvizsgálata:

Az ovariumok 3D volumen meghatározása az ún. „VOCAL” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) software felhasználásával:

- laparoszkópos elektrokauterizáció el tt és után,
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonista analóg kezelés el tt és után,
- metformin kezelés el tt és után.

Az ovarialis véráramlás térbeli vizsgálata 3D-CPA-val és color histogram-analízis segítségével:

- laparoszkópos elektrokauterizáció el tt és után,
- GnRH agonista analóg kezelés el tt és után,
- metformin kezelés el tt és után.

Serum gonadotropin és androgén szintek, valamint gázkromatográfiás vizelet steroid profil és specifikus steroid-ürítési hányadosok meghatározása m téti vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés el tt és után.

A laparoszkópos m téti és gyógyszeres kezelés (GnRH analóg, metformin) hormonális hatásainak (serum és vizelet steroidok) összevetése az ovariumok 3D volumetriás és szervperfúziós ultrahangleleteivel.

4. Betegek és módszerek

4.1. A normális és kóros embrionális/magzati fejlődés komplex 3D/4D ultrahangvizsgálata

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. október 12-től – 2003. december 31-ig terjedő időszakban 36841 hasi és 9253 hüvelyi 2D ultrahangvizsgálatot végeztünk terheseken. Ezek a vizsgálatok magukban foglalták a rutin terhességi szűrővizsgálatokat, a diagnosztikus és utánkövetéses vizsgálatokat, valamint az ultrahang-vezérelt invazív prenatális diagnosztikai vizsgálatokat egyaránt. A 2D ultrahangvizsgálatok *Hitachi EUB 555 (Hitachi Med. Co., Tokyo, Japán)* és *Sonoace 6000 C (Medison Co., Seoul, Dél Korea)* típusú „real-time scannerrel” történtek. A hasi transzducerek 3,5 MHz (Hitachi) ill. 3-7 MHz (Sonoace) frekvenciatartományban, míg a vaginális transzducerek 5-6,5 MHz (Hitachi) ill. 4-9 MHz (Sonoace) ultrahang-frekvenciával működtek.

Magyarországon, így klinikánk ultrahang-laboratóriumában is a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzésének feltételei részletesen meghatározottak és kidolgozottak: a mindennapi gyakorlatot megalapozó MSZNUT rendtartás pontosan definiálja a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzéséhez szükséges személyi jártasságot, tárgyi feltételeket, intézményi szintet, továbbá meghatározza a szűrővizsgálatok célját, megadja a vizsgálandó képleteket és mérendő mutatókat, megszabja az összefoglaló értékelés (lelet) formai és tartalmi követelményeit. Az ultrahangvizsgálatot végző személy e tevékenységéért szakmai, erkölcsi, etikai és jogi vonatkozásban egyaránt felelős. A terhesség alatti szűrővizsgálatok (panasz és tünetmentes terhések meghatározott elvek szerinti, válogatás nélküli ultrahangvizsgálata) elsődleges célja a terhességi kornak megfelelő normális, vagy ettől eltérő kóros állapotok szűrése, vagyis a méhen belül fejlődő embrió, majd magzat normális és kóros morfológiai, valamint funkcionális viszonyait ábrázolja. Klinikánkon a terhesség alatti szűrővizsgálatokat a 12., 20., 32. és a 36. gestációs héten végeztük.

A vizsgálati periódusban összesen 6080 komplex áttekintő 3D/4D ultrahangvizsgálat történt. A 3D/4D ultrahangvizsgálatok *Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria)* és *Sonoace 8000 Live (Medison Co., Seoul, Dél Korea)* típusú „real-time 3D scannerrel” történtek. Az egymással kompatibilis hasi volumen-

transzducerek 4-8 MHz frekvencia-tartományban, míg a vaginális volumen-transzducerek 3-7 MHz (Kretz Voluson) ill. 5-8 MHz (Sonoace) ultrahang-frekvenciával működtek. A 3D/4D ultrahangvizsgálatokat a 12., 20., és a 28-32. gestatios héten végeztük szinguláris terhesség esetén. Iker-, és többes-ikerterhességekben a 3D/4D-sz rés a 22-24. héten történt.

A 12. héten végzett komplex áttekintő 3D/4D ultrahangvizsgálat magában foglalta az embrionális arc, profil, szemüreg, az orr, a felső és alsó állcsontok, az agy részletes felületi rekonstrukciós, volumetriás és transzparens, valamint 3D-CPA-s áramlásvizsgálatát, melyet az embrionális mellkas, has, gerinc, és végtagok részletes analízise követett. Különös figyelmet szenteltünk a központi idegrendszer, a velőcső, és az uroepoetikus szervrendszer fejlődésének nyomonkövetésére. Az ébrényi tarkóred mérésére a multiplanáris 3D ultrahangvizsgálat során az embrio-volumenből pontosan kiválasztható medián sagittális metszetet használtuk, ügyelve a gyakori mérési hibát okozó nuchalis régió és az amnion membrán együttes leképezésének kiküszöbölésére.

A 20-hetes 3D/4D ultrahangsz rés integrálta a fej, az arc és a profil teljes képét, a szemüreg, szemek, szemhéjak, az orr, filtrum, az alsó és felső ajkak, az áll, és az orcák vizsgálatát, melyet a fülek azonosítása követett. Analizáltuk az arc speciális mozgását, mimikáját. Részletesen kiértékeljük az intracranialis anatómiai viszonyokat (multiplanáris megjelenítés, volumetria). A mellkast felületi rekonstrukciós és transzparens maximum üzemmódban, a magzati szív mozgását „live-3D” ultrahangvizsgálattal tanulmányoztuk. A magzati tüdő 3D ultrahangvizsgálata volumetriás és transzparens minimum üzemmódban történt. A 3D color histogram analízis alkalmazásával kvantitatív tüdő perfúziós vizsgálatokat végeztünk. A has vizsgálata kiterjedt a hasfal, esophagus, gyomor, duodenum máj, a vesék, az ureterek, a húgyhólyag, és ezek csomópontjainak felületi rekonstrukciós, volumetriás, és transzparens minimum üzemmódban történő 3D-elemzésére, esetenként multiplanáris megjelenítésére és perfúziós vizsgálatokra. A végtagok, kezek, lábak, ujjak, továbbá a magzati csontváz ("babygram") plasztikus megjelenítésére a 3D-készülékek transzparens maximum és röntgen üzemmódját használtuk. A külső genitáliákat felületi rekonstrukciós üzemmódban ábrázoltuk. A 28-32. gestatios héten a korábbi 3D/4D ultrahangsz rés protokollját a feto-placentaris keringés CPA-s szervperfúziós vizsgálataival egészítettük ki. Az ultrahangvizsgálatokat MSZNUT „B” és „C” jártassági vizsgával rendelkező szülész-nőgyógyász szakorvosok végezték.

4.2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásainak 2D/3D ultrahangvizsgálata a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. május 1-től 2002. december 31-ig terjedő időszakban retrospektíve analizáltuk hatvan, a 24-32. gestációs héten befejeződött, súlyos PE és/vagy IUGR-val szövődött szinguláris terhesség perinatális kimenetelét. Valamennyi magzat DFCS terápiában részesült az RDS megelőzése céljából, mivel a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekből elkerülhetetlen volt, és a vizsgálatok a magzati tüdő éretlenségét igazolták. Az invazív méhen belüli intervenció protokollját egyetemünk Regionális Kutatás-etikai Bizottsága jóváhagyta, az anyák kérésére orvosi felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a beavatkozás elvégzéséhez.

4.2.1. Magzati steroid injekció és feto-placentaris Doppler vizsgálatok

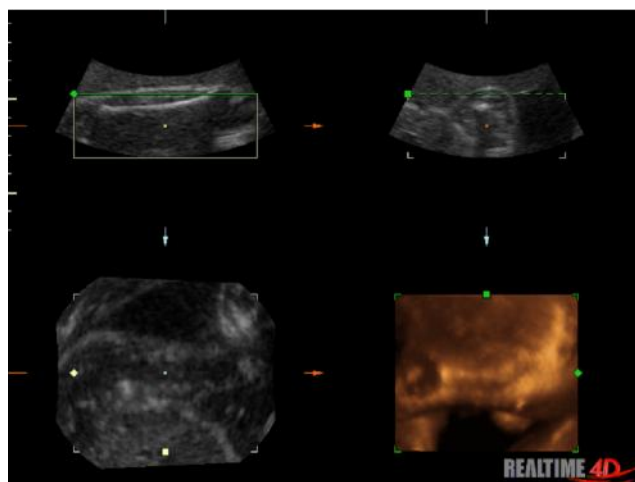
Részletes hasi ultrahangvizsgálatot követően (*magzati biometria, biofizikális profil, köldökartéria és a. cerebri media pulzus Doppler-flowmetria, a magzati tüdő perfúzió 3D-CPA-s vizsgálata, és a magzat ill. méhlepény elhelyezkedésének figyelembevételével a megfelelő punkciós hely feltérképezése*), stabil perifériás vénakanül bevezetése után, 0,25 mg subcutan terbutalin tocolysis védelmében, steril körülmények között amniocentesist végeztünk 20G-s spinál tűvel ultrahang-ellenőrzéssel. Magzatvíz mintákat vettünk azonnali tüdőérettségi vizsgálatok és későbbi lecithin/sphingomyelin (L/S) arány meghatározás céljából, majd a punkciós tű folyamatos ultrahang-kontroll melletti manipulációjával 0,5 mg/becsült magzati testtömeg/kg dózisban betamethasone-t (Celestone, Schering-Plough, Belgium) adtunk direkt intramuscularisan a magzati comb vagy farizomba (5. kép). Tizenöt magzat az anyák felvilágosítását és beleegyezését követően a fetalis betamethasone injekció előtt 1 ml fiziológiás sóoldatot kapott direkt intramuscularisan.

A Doppler-flowmetriás vizsgálatokat *Hitachi EUB 555* (Hitachi Med. Co., Tokyo, Japán) „real-time” ultrahangkészülékkel, pulzus és color Doppler opcióval felszerelt 3,5 MHz-es, convex hasi transzducerrel végeztük. A pulzus Doppler-mérések a magzat nyugalmi periódusai alatt történtek. Az ultrahang-nyaláb beesési szöge <60° volt, az érfali mozgások szórása 100 Hz-re volt szabályozva. A köldökartéria

flowmetriát az ér leányi insertiojánál végeztük, az artéria cerebri media (ACM) Doppler-görbét a circulus arteriosus Willisii-ből való eredését kb. 1 cm-re laterálisan regisztráltuk. Huszonöt terhességben állt rendelkezésre köldökartéria, és húsz esetben ACM pulzus Doppler-flowmetriás vizsgálati eredmény a DFCS terápiát megelőzően 1 nappal, közvetlenül a steroid injekció után, és 1 nappal a beavatkozást követően.

A magzati állapotdiagnosztika kiegészítéseként DFCS terápiát követően minden esetben azonnal, majd naponta biofizikális profil és cardiotocographiás (non-stressz teszt) vizsgálatokat végeztünk, melynek során a rövid-idejű variabilitás meghatározása történt az Oxford Sonicaid SystemTM 8000 felhasználásával.

Statisztikai analízisre a Student t-tesztet használtuk. Az adatok átlag \pm SD értékeket reprezentálnak. Statisztikailag a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.



5. kép: Magzati steroid injekció 4D térbeli vezérlése

4.2.2. A magzati tüdő perfúzió térbeli áramlásvizsgálata

A magzati tüdő perfúzió 3D-áramlásvizsgálatai Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria) „real-time 3D scannerrel”, 4-8 MHz-es hasi volumen-transzducerrel történtek. Minden vizsgált magzatnál az ultrahangkészülék identikus, elretárolt beállításait alkalmaztuk. A magzati szív és tüdő keresztmetszeti 2D B-képen való megjelenítését követően az angio üzemmódra kapcsolva annak mobilis szektorát úgy mozgattuk, hogy fedje a magzati tüdő jobb felső lebenyének egy

önkéntesen standardizált vizsgálati régióját („region of interest”), melynek határai a szív jobbkamra fala, a kulcscsont és az első borda voltak. Ezután a 3D volumen üzemmódot aktiváltuk: a volumen szektor szögét 60°-ra állítottuk és a gyors volumen-leképezési beállítást választottuk a mozgási termékek kiküszöbölése érdekében. A leképezés során nyert 3D tüdő szövet-volumen azonnal archiváltuk az ultrahangkészülék memóriájába. Valamennyi tárolt tüdő volumen később személyesen analizáltam a Voluson 730D ultrahangkészülék „software-be” integrált „VOCAL™ imaging program” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) felhasználásával. A „VOCAL program” kontúr üzemmódját kézi vezérlésre állítottuk. Referencia metszeti képnek a longitudinális nézetet használtuk, és a rotációs lépéseket 30°-onként választottuk meg, melynek eredményeképpen minden tüdő szövet-volumen esetében 6 metszeti kontúr került megrajzolásra. Amint valamennyi metszeti síkban megrajzoltuk a kontúrokat, a standardizált magzati tüdő szövetrészlet volumene térbeli kép formájában automatikusan megjelent a képernyőn.

A térbeli kontúr meghatározását követően a „VOCAL imaging program” color histogram analízis révén automatikusan kiszámolja a szürke („gray-scale”) és színes („color-scale”) voxelek (legkisebb volumen egység) értékeit, majd ezen mutatók alapján meghatározza az ún. *vascularisation flow indexet* (VFI), mely a „color voxelek” átlagos értékének és az összes („gray + color”) voxelnek a hányadosa az adott 3D-tüdő szövet kontúrban, és így módon a szöveti erezettséget és véráramlást egyaránt reprezentálja (77).

A magzati tüdő perfúzió 3D-CPA-s vizsgálatát 15 terhességben végeztük el közvetlenül a magzati NaCl illetve corticosteroid injekció előtt, a beavatkozást követően tíz percen kétpercenként, majd utána óránként, 26 órán át.

4.3. Polycystás ovarium szindrómás n betegek petefészekének transvaginalis 3D ultrahangvizsgálata

4.3.1. Betegek

A tanulmányt egyetemünk Regionális Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, a betegek orvosi felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatok elvégzéséhez. A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának endokrin ambulanciájáról 24 PCOS-s beteget vontunk be a tanulmányba (életkor: 18-36 év). A PCOS diagnózisa a 2003-s Rotterdam-konszenzus (54) irányelvei alapján a petefészek szonográfiai megjelenésén, a krónikus hyperandrogenismus klinikai (oligo-amenorrhoea, hirsutismus, és meddség) és karakterisztikus endokrinológiai jelein alapult. Valamennyi betegnél sikertelennek bizonyult a 3 hónapos clomiphen citrát kezeléssel (100mg/nap, 5nap/hét) végzett ovuláció indukció, ezért tíz meddpáciensnek (életkor: 18-34 év), akik teherbe szerettek volna esni, felajánlottuk a laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt.

A laparoszkópos elektrokauterizációt 40W monopólaris árammal mindkét ovariumon elvégeztük, melynek során 15-20 db, egyenként 5-7 mm-es mélység kauterizációs pontot ejtettünk (6. kép).



6. kép: Laparoszkópos ovarium elektrokauterizáció

Egy másik betegcsoportban a PCOS-hoz társuló hirsutismus kezelésére nyolc páciens (életkor: 21-36 év) 3 hónapos GnRH analóg (Decapeptyl Depot[®], Ferring, Germany) kezelésben részesült havonta adott intramuszkuláris injekciók formájában. A hirsutismus mértékének megítélése a Ferriman-Gallwey pontszám alapján történt (78).

A harmadik betegcsoportban a PCOS-hoz társuló hirsutismus és cikluszavar (oligo-amenorrhoea) kezelésére hat beteg (életkor: 19-28 év) tizenkét hónapon át napi 2x850mg metformin-t (Merckformin 850mg-Merck, Germany; vagy Meforal 850mg-Laboratori Guidotti, Italy) kapott, mivel a ciproteron-acetát + etinil-estradiol tartalmú orális antikonceptív terápia a betegek thrombophyliája (protein C és S deficiencia, MTHFR-mutáció) miatt ellenjavallt volt.

A serum luteinizáló hormon (LH), follikulus stimuláló hormon (FSH), testosteron (T), és estradiol (E2) szintek meghatározása a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető szokványos „kitek-kel” történt a sebészi beavatkozás vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés előtt és után. A b r és a máj 5 α -reduktáz enzim aktivitásának megítélésére 24-órás gyjtött vizeletből *Shackleton* (79) és *Homoki és mtsai* (80) által leírt gázkromatográfiás módszerrel steroid profil és specifikus steroid ürítési hányadosok – androsteron/etiocholanolon (An-Et), és 5 α -tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisol (aTHF-THF) – meghatározását végeztük a laparoszkópos elektrokauterizáció vagy gyógyszeres (GnRH analóg) kezelés előtt és után. Az androgén metabolitok cortisol metabolitokhoz viszonyított arányának (AM-CM) laparoszkópia vagy gyógyszeres (GnRH analóg) kezelés előtti és utáni változásait ugyancsak kiértékeltek (a mért AM-k a következők voltak: An, Et, 11-keto An, 11-hydroxy-An, 11-hydroxy-Et, DHEA, 16 α -hydroxy-DHEA, 16 β -hydroxy DHEA, androszen-3 β ,16 α ,17 β -triol, és pregnen-3 β -hydroxy-5-en; a mért CM-k: tetrahydrocortison, THF, és aTHF).

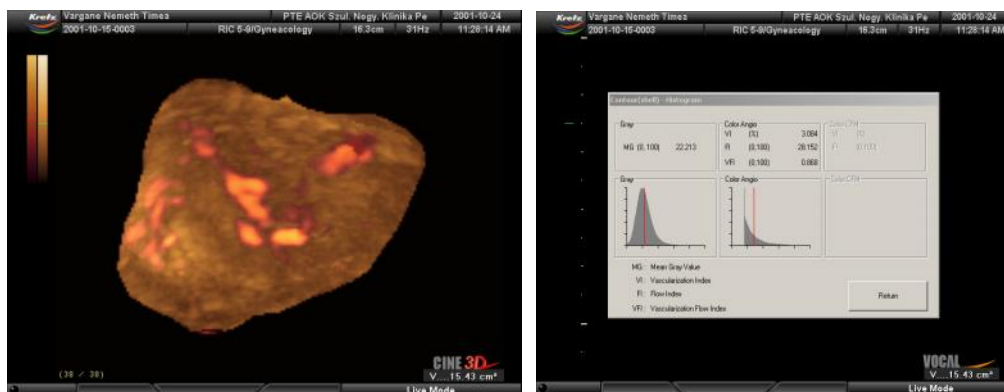
4.3.2. Az intraovariális keringés három-dimenziós áramlásvizsgálata

Az intraovariális keringés 3D-CPA-s áramlásvizsgálata és color histogram analízise Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria) „real-time 3D scannerrel”, 3-7 MHz-es, 100°-os látószög transvaginalis volumen-transzducerrel történt. Valamennyi betegnél az ultrahangkészülék identikus, elretárolt beállításait alkalmaztuk. A petefészek 2D B-képen való megjelenítését követően az angio

üzemmódra kapcsolva annak mobilis szektorát úgy mozgattuk, hogy fedje a vizsgálati régiót („region of interest”). Ezután a 3D volumen üzemmódot aktiváltuk: a volumen szektor szögét 90°-ra állítottuk és a gyors volumen-leképezési beállítást választottuk a mozgási m termékek kiküszöbölése érdekében. A leképezés során nyert 3D ovarium-volumen azonnal archiváltuk az ultrahangkészülék memóriájába. Valamennyi tárolt ovarium-volumen kés bb személyesen analizáltam a Voluson 730D ultrahangkészülék „software-be” integrált „VOCAL™ imaging program” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) felhasználásával. A „VOCAL program” kontúr üzemmódját kézi vezérlésre állítottuk. Referencia metszeti képnek a longitudinális nézetet használtuk, és a rotációs lépéseket 30°-onként választottuk meg, melynek eredményeképpen minden ovarium-volumen esetében 6 metszeti kontúr került megrajzolásra. Amint valamennyi metszeti síkban megrajzoltuk a kontúrokat, a petefészek volumene térbeli kép formájában automatikusan megjelent a képernyőn.

A térbeli kontúr meghatározását követően a „VOCAL imaging program” color histogram analízis révén automatikusan kiszámolja a szürke („gray-scale”) és színes („color-scale”) voxelek (legkisebb volumen egység) értékeit, majd ezen mutatók alapján négy indexet határoz meg: az ún. *vascularisatios indexet (VI)*, *flow indexet (FI)*, *vascularisatios flow indexet (VFI)*, és „*mean grayness-t*” (*MG*), (7. kép) A VI a vizsgált regio szövetében lévő erek jelenlétére utal és értékét százalékban fejezzük ki. Az FI (skála: 0-100) a color voxelek átlagos értéke, mely az erekben lévő áramlás átlagos intenzitását fejezi ki. A VFI a color voxelek átlagos értékének és az összes („gray + color”) voxelnek a hányadosa az adott 3D-szövet kontúrban, és így módon a szöveti erezettséget és véráramlást egyaránt reprezentálja (77). Az MG (skála: 0-100) a vizsgált szövet „gray-scale” világosságát vagy echogenitását mutatja.

Az intraovarialis keringés 3D-CPA-s áramlásvizsgálatát és color histogram analízisét minden betegnél elvégeztük az endoszkópos elektroauterizáció vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés előtt, továbbá a laparoszkópia után 1 héttel, 1 és 4 hónappal, GnRH kezelés után 1, 2, és 3 hónappal, valamint metformin terápia után havonta, 1 évig (amennyiben a menstruációs ciklus helyreállt, a ciklus 3. napján). Valamennyi kvantitatív mérést személyesen végeztem. A vizsgálatok alatt a Doppler-beállításokat nem változtattuk. A vizsgálati régió („region of interest”) a teljes ovariumot lefedte.



7. kép: Polycystás ovarium 3D-CPA-s képe és a color histogram analízis

A petefészkeket bilaterálisan vizsgáltuk, és mindkét oldalról nyert értékek átlagát használtuk fel szinguláris paraméterként a kiértékelésben.

4.3.3. Statisztikai módszerek

Az ovarialis volumen- és flow-paraméterek statisztikai elemzésére a Student t-tesztet használtuk, az adatokat átlag \pm SD értékben fejeztük ki. A serum és vizelet hormonparaméterek átlag \pm SEM értékeket reprezentálnak. Mivel az adatok normál eloszlása nem volt várható, a páros minták analíziséhez a nonparametrikus Wilcoxon, a páratlanokéhoz a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Statisztikailag a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

A klinikai kimenetelt ugyancsak értékeltük, mégpedig a menstruációs ciklus normalizálódásának, a bizonyított ovuláció, és a teherbejutás figyelembevételével egy éves utánkövetési periódusban.

5. Vizsgálati eredmények

5.1. A fejldési rendellenességek szülésének hatékonysága két-és három-dimenziós ultrahangvizsgálattal

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. október 12-től – 2003. december 31-ig terjedő időszakban 340 esetben merült fel rutin 2D ultrahangvizsgálattal magzati fejldési rendellenesség. Ezek közül 242 esetben erősítette meg a feltételezett diagnózist a 3D ultrahangvizsgálat, míg a feto-patológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálat 246 esetben igazolt congenitalis malformatiót (I. táblázat). A 2D ultrahangvizsgálat 94 esetben fals pozitívnak bizonyult (27,6%) szemben a 3D ultrahangvizsgálat 98,3%-os találati biztonságaival.

A 2D ultrahangvizsgálattal gyanított anomáliák 100%-ban igazolódtak anencephalia, és a két leggyakoribb hasfalzáródási defektus – a gastroschisis és omphalokele – esetén, és meghaladták a 90%-os szenzitivitást cystikus hygroma (94,5%) és az uroepoetikus szervrendszer anomáliái (93,5%) esetén. Ugyancsak hatékony 2D szűrésre utalt a hydrocephalia/ventriculomegalia (87,9%) és a skeletális anomáliák (83,4%) jó felismerési aránya. A 2D ultrahangszűrés legrosszabb hatásfokkal az intestinális dilatatív elváltozások és a velőcső defektusok esetén működött.

A 3D ultrahangvizsgálattal felismert anomáliák 100%-ban igazolódtak anencephalia, ventriculomegalia, holoprosencephalia, ajakhasadék, cystikus hygroma, rekeszsér, gastroschisis és omphalokele, a húgyutak anomáliái, petefészekcysta, és skeletális rendellenességek esetén. Kiemelendő a 3D szűrés kitűnő hatékonysága velőcső defektusok esetén (96%), szemben a 2D szűrés 43,4%-os kifejezetten rossz szenzitivitásával, melynek az ad jelentőset, hogy az egyéb központi idegrendszeri rendellenességekkel együtt a malformatiók ezen csoportja volt a vizsgálati periódusban a leggyakoribb congenitalis elváltozás.

Megjegyezzük, hogy a 3D ultrahangvizsgálat költségigényessége, és a kellő hazai gyakorlati tapasztalat hiánya miatt a rutin terhességi szűrése vizsgálatokat mindig jó felbontóképességgel, 2D ultrahangkészülékekkel kezdtük végezni, és a 2D-technikával kiszűrte, gyanított rendellenességek esetén már tulajdonképpen célzott, diagnosztikus vizsgálat történt 3D/4D ultrahanggal, mely tény nyilvánvalóan javította a módszer hatékonyságát.

I. táblázat

Feltételezett és igazolódott diagnózisok száma 2D és 3D ultrahangvizsgálatot összehasonlítva a klinikai vizsgálat eredményével (PTE, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 2000-2003)

Gyanított anomáliák	2D felismerés	3D felismerés	Eredmény
Acrania/anencephalia	10	10	10
Hydrocephalus/ Ventriculomegalia	74	65	65
Holoprosencephalia	4	3	3
Vel cs. defektusok	115	48	50
Ajak és szájpadhasadékok	7	5	5
Cysticus hygroma	18	17	17
Diaphragmaticus hernia	8	6	6
Gastroschisis	5	5	5
Omphalocele	6	6	6
Húgyutak anomáliái	62	58	58
Dilatált belek	4	0	0
Ovariális cysták	0	1	1
Dongaláb	15	8	10
Skeletalis anomáliák	12	10	10
Összesen	340	242	246

5.2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásai a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően

A magzatvíz egy esetet kivéve (*E. Coli*) sterilnek bizonyult. Az L/S arány valamennyi vizsgált esetben a magzati tüdő éretlenségére utalt ($<2/1$). A számítógépes cardiotocographiás analízis a beavatkozást követő 24 órán belül normál placentaris rezerv kapacitást mutatott, a rövid-idejű variabilitás értéke 4,0-10,8 msec volt. Amennyiben az intenzív monitorizálás során romló paramétereket észleltünk, kombinált anyai/magzati érdekből koraszülésindukciót végeztünk, majd a szülést császármetszéssel fejeztük be.

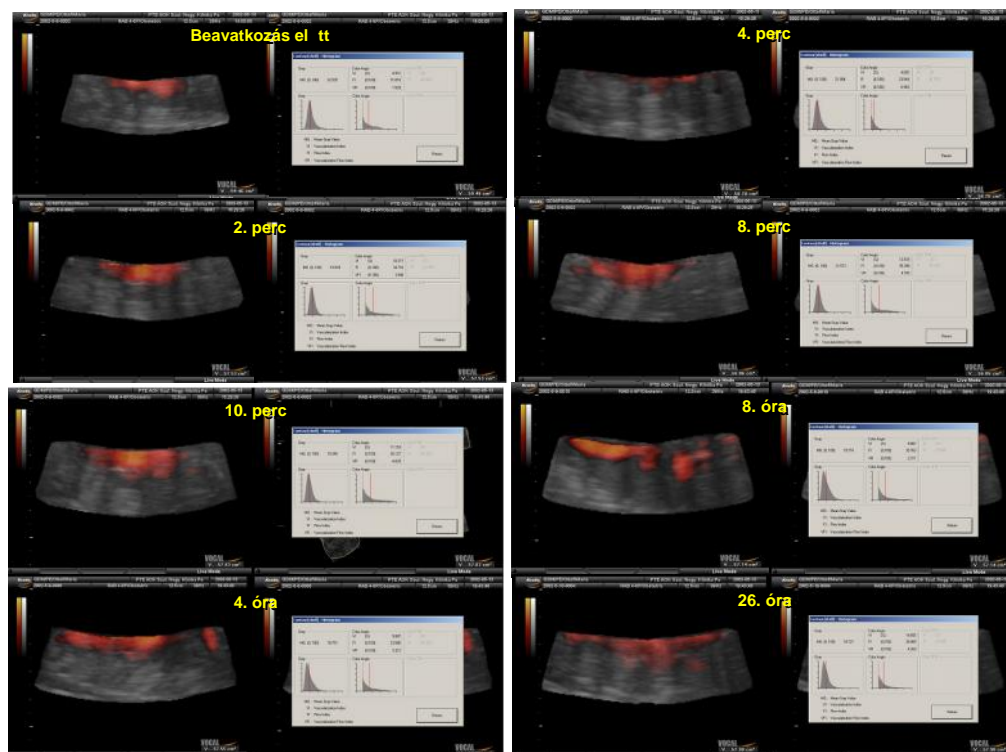
A DFCS kezelésben részesült magzatok átlagos születési súlya és gestatio kora szüléskor 1125 ± 302 gramm, illetve $29,7 \pm 2,2$ hét volt. Az 1-, és 5-perces Apgar pontszámok értékei $7,5 \pm 1,4$ és $9,0 \pm 1,0$ voltak. Az invazív beavatkozás és a szülés között átlagosan 2,1 nap (range: 0,1-27 nap) telt el. Az RDS és intraventricularis hemorrhagia incidenciáját 35,0% (n=21), illetve 20,0%-nak (n=12) találtuk. Harminc újszülött (50,0%) szorult lélegeztetésre átlagosan 7,1 napig (range 0,7-31 nap). Bronchopulmonaris dysplasia 3 koraszülöttnél alakult ki (5,0%). A postnatalis szemészeti szakvizsgálat 6 esetben igazolt „retinopathy of prematurity-t” (10,0%). Nyolc extrém-alacsony súlyú újszülöttet veszítettünk el (átlagos gestatio kor $25,6 \pm 1,7$ hét, születési súly 755 ± 230 g), így a 28-napos túlélési arány 86,7% volt.

Huszonöt terhességben a köldökartéria PI szignifikánsan nem változott közvetlenül a magzati betamethasone injekció után ($1,00 \pm 0,08$ -ról $1,30 \pm 0,12$ -re; $p < 0,01$) majd a beavatkozást követően 1 nappal a kiindulási értékre csökkent vissza (4. ábra). Húsz terhességben a magzati cerebrális keringés szemikvantitatív áramlásvizsgálata az S/D, RI, és PI értékek szignifikáns csökkenését mutatta az ACM-ban a DFCS kezelést követő napon (S/D: $3,90 \pm 0,62$ -ről $3,35 \pm 0,70$ -re; $p < 0,05$; RI: $0,71 \pm 0,03$ ről $0,62 \pm 0,05$ -re; $p < 0,01$; PI: $1,49 \pm 0,22$ -ről $1,20 \pm 0,20$ -re; $p < 0,01$), (5. ábra).

A standardizált magzati tüdő szövet-volumen értéke $54,0 \pm 3,1$ cm³ volt (átlag \pm SD). Ugyanazon fetusban végzett konszekutív volumenmérések a kiindulási érték autokontrolljával is szolgáltak annak megítélésében, hogy mennyire pontos és reprodukálható a 3D-tüdő szövet-kontúr manuális mérése.

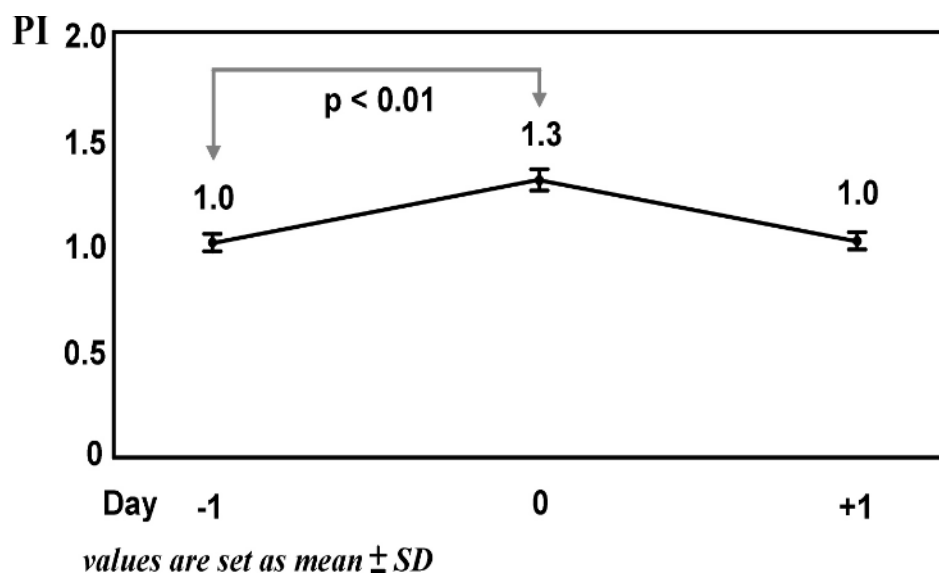
A 3D-CPA-val a fetalis betamethasone kezelést követően nyolc perccel 3,13-szoros tüdő szöveti-áramlásnövekedés volt megfigyelhető az átlagos vascularizációs

flow index (VFI) értékében, összehasonlítva az átlagos kezdő értékkel, ami 26 órával az invazív beavatkozást követően is jól mérhető volt (átlag \pm SD kiindulási, 8-perces, és 26-órás-VFI értékek: $1,529 \pm 0,142$; $4,793 \pm 0,783$; $4,260 \pm 0,820$; $p < 0,05$), (8. kép és 6. ábra).

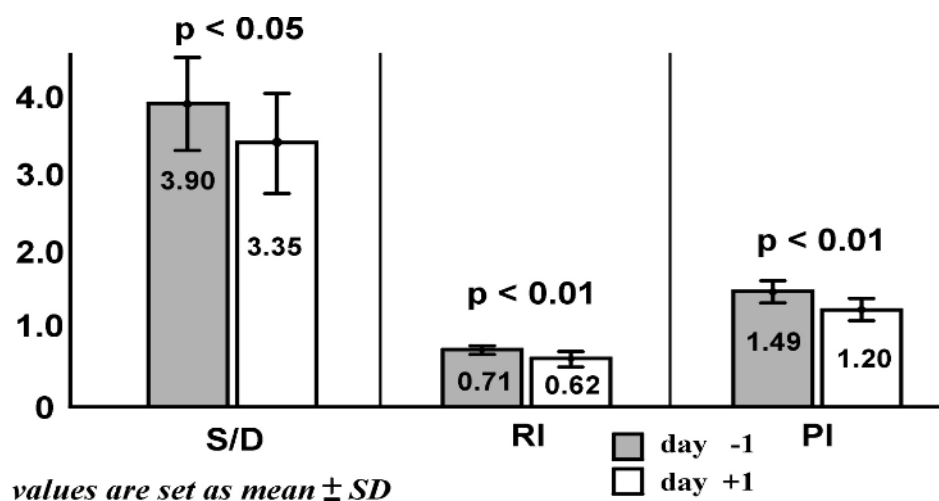


8. kép: A szöveti tüdő áramlás fokozódása DFCS kezelést követően (3D-CPA + color histogram analízis)

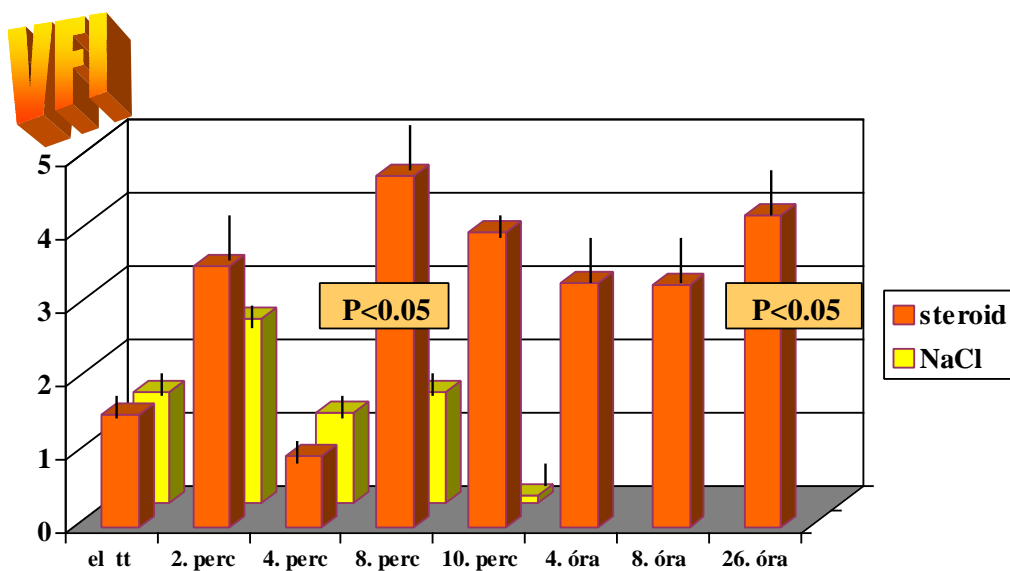
4. ábra: A köldökartéria pulzatilitási index (PI) változása direkt fetalis corticosteroid kezelést követően (n=25, átlagérték \pm SD)



5. ábra: Hemodinamikai változások az artéria cerebri media keringésében direkt fetalis corticosteroid kezelést követően (n=20, átlagérték \pm SD)



6. ábra: Direkt fetalis betamethasone hatása a magzati tüd perfúzióra (n=15).
VFI: vascularisatio flow index; range, 0-100; átlag \pm SD.
Narancs oszlopok, steroid; sárga oszlopok, fiziológias sóoldat



5.3 A hormonparaméterek és az intraovariális keringés változásai polycystás ovarium szindrómában

5.3.1. A laparoszópos elektrokauterizáció hatásai

A PCOS betegek átlagos (\pm SD) testtömeg-indexe $27,0 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ volt. Valamennyi betegnél normál serum prolaktin, pajzsmirigy, és mellékvesekéreg hormonszinteket észleltünk (az adatokat nem ábrázoltuk). A serum LH és T szintek szignifikánsan csökkentek a laparoszópia után 1 héttel ($9,9 \pm 2,1 \text{ IU/L-r}$ l $7,9 \pm 1,8 \text{ IU/L-re}$, és $3,4 \pm 0,7 \text{ nmol/L-r}$ l $2,8 \pm 0,6 \text{ nmol/L-re}$; $p < 0,05$), (7. ábra). A serum LH és T koncentrációk egyaránt alacsonyok maradtak a petefészek m. tét után 1 és 4 hónappal.

Az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok szignifikánsan csökkentek az ovarialis „drilling”-et követően 1 héttel (An-Et range, $1,7 \pm 0,7\text{-r}$ l $1,4 \pm 0,6\text{-ra}$; aTHF-THF range, $0,8 \pm 0,2\text{-r}$ l $0,6 \pm 0,1\text{-re}$; $p < 0,05$), és hasonlóan csökkent a PCOS-ra karakterisztikus emelkedett AM-CM arány is (AM-CM range, $1,0 \pm 0,3\text{-ról}$ $0,8 \pm 0,2\text{-re}$; $p < 0,05$). Megjegyezzük, hogy az An-Et és AM-CM arányok még így is egészséges n. k. arány-értékeihez képest számottevően magasabbak maradtak. A serum FSH szint szignifikánsan emelkedett a laparoszópos petefészek elektrokauterizáció után 7 nappal ($4,7 \pm 1,5 \text{ IU/L-r}$ l $12,9 \pm 2,7 \text{ IU/L-re}$; $p < 0,05$), (7. ábra) és a sebészi kezelést követően 1 és 4 hónappal is magas maradt.

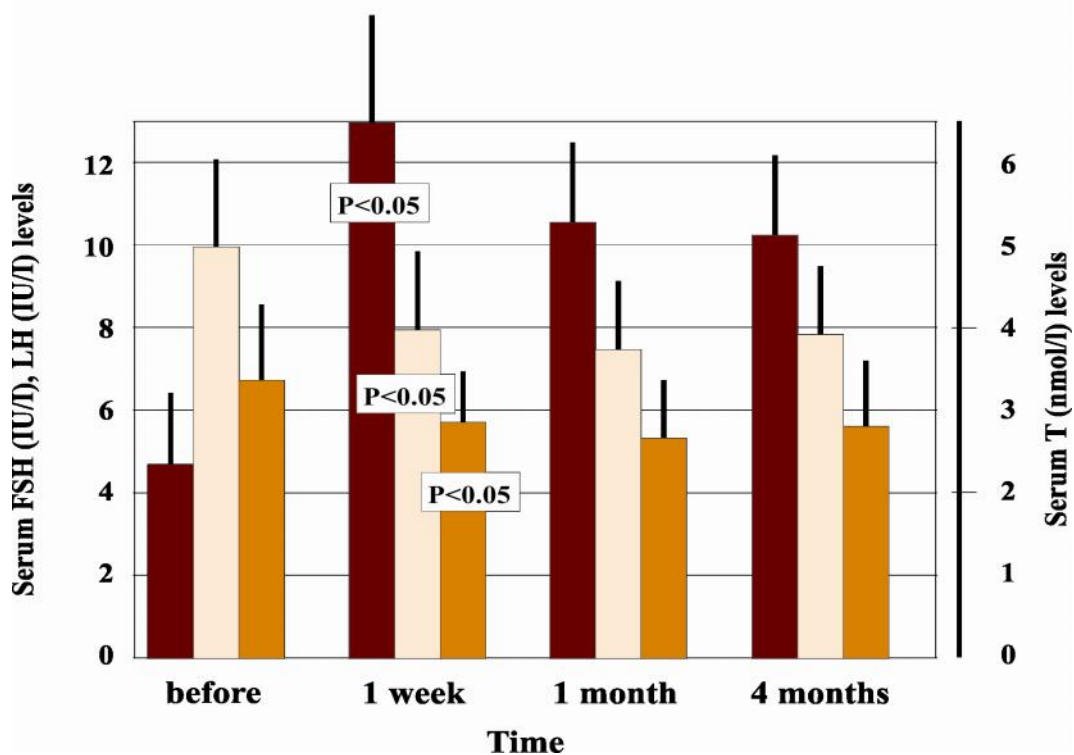
A laparoszópos petefészek m. tétet követően 4 hónapon belül 10 n. közül hétnél (70%) igazoltunk biokémiai ovulációt (serum progesteron, $>20 \text{ nmol/L}$ a 21. ciklusnapon) és klinikailag normál menstruációjuk zajlott le. Az ovarialis diathermiát követően 1 éven belül 5 terhesség fogant spontán.

Az átlagos petefészek volumen szignifikánsan csökkent már 1 héttel a m. tétet követően ($13,436 \pm 2,874 \text{ cm}^3\text{-r}$ l $10,164 \pm 2,013 \text{ cm}^3\text{-re}$; $p < 0,05$), (8. ábra). A laparoszópia utáni 4-hónapos utánpótlási periódus során a VI folyamatos enyhe emelkedését detektáltuk, de ez nem érte el a szignifikancia határát (VI-átlag \pm SD értékek a m. tét előtt és azt követően 4 hónappal: $0,412\% \pm 0,226\%$ és $0,787\% \pm 0,398\%$; $p > 0,05$), (9. ábra). Az FI és VFI értékek szignifikánsan emelkedtek a sebészi beavatkozást követően 7 nappal (FI-átlag \pm SD értékek az elektrokauterizáció előtt és

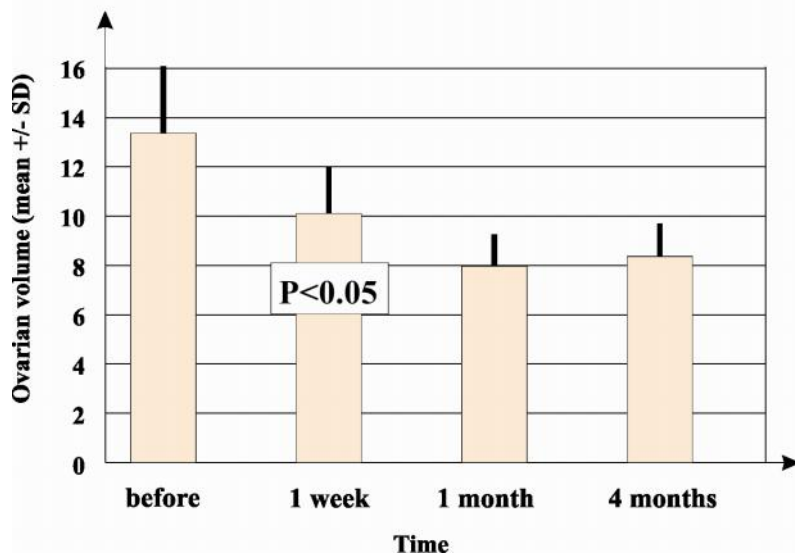
azt követ en 1 héttel: $14,249 \pm 2,357$ és $18,248 \pm 2,811$; $p < 0.05$; VFI-átlag \pm SD értékek az elektrokauterizáció el tt és azt követ en 1 héttel: $0,114 \pm 0,046$ és $0,207 \pm 0,048$; $p < 0,05$). Az FI és VFI kiindulási és 4-hónapos átlagértékei közötti különbség még kifejezettebb volt (10. ábra).

A laparoszkópos elektrokauterizációt követ en a serum LH és T koncentrációk, valamint az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok az ovarialis volumennel párhuzamosan csökkentek, az FI és VFI értékekkel összehasonlítva pedig ellentétesen változtak. A serum FSH szintek és a menstruációs ciklicitás 4 hónapon belüli rendez désének esélye viszont párhuzamosan változott az ovarialis FI és VFI értékekkel a m tétet követ en. Laparoszkópia után a serum FSH koncentráció és a petefészek volumen között inverz korrelációt észleltünk.

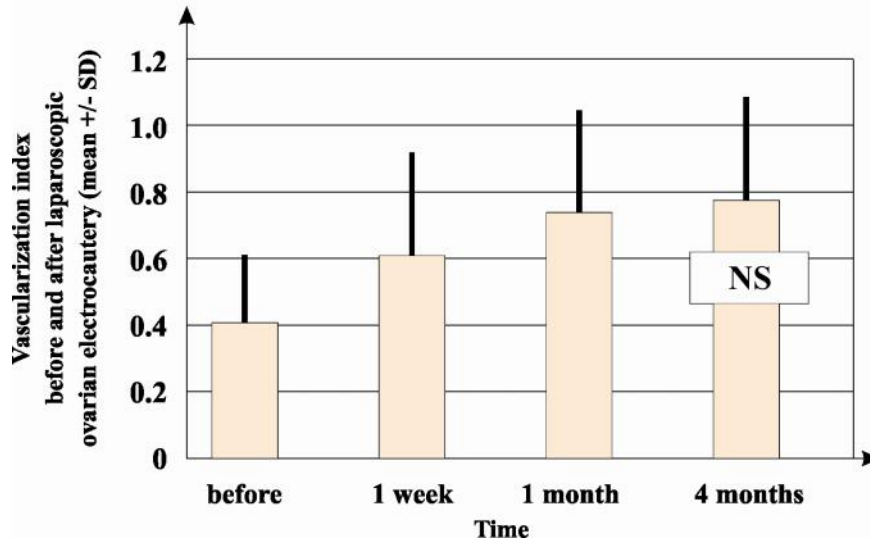
7. ábra: Serum FSH, LH, és T szintek (átlag \pm SEM) laparoszkópos ovarium elektrokauterizáció el tt és után (n=10). Vörös oszlopok, FSH (IU/L); rózsaszín oszlopok, LH (IU/L); narancs oszlopok, T (nmol/L)



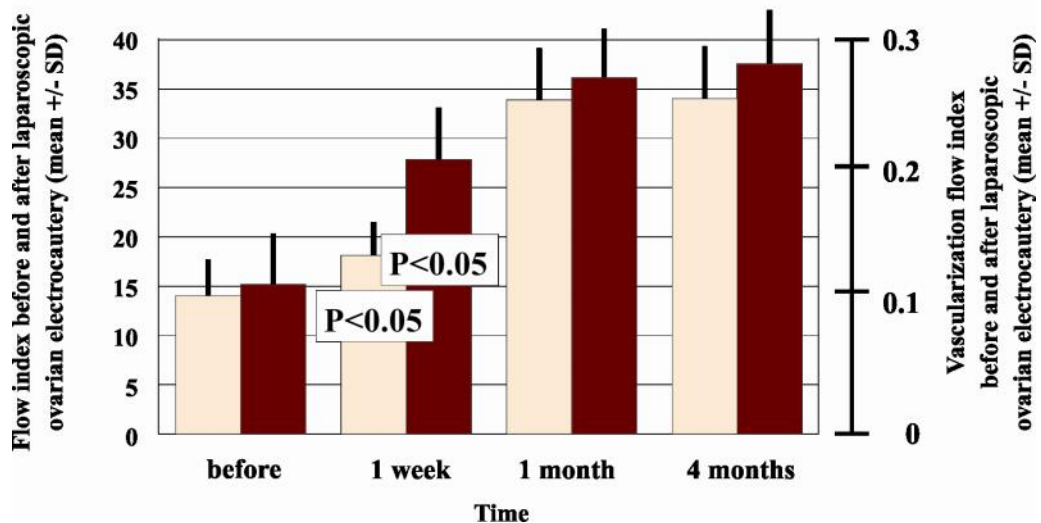
8. ábra: Ovarialis volumen (mL; átlag \pm SD) laparoszkópos ovarium elektrokauterizáció el tt és után (n=10)



9. ábra: Vascularisatios index (%; átlag \pm SD) laparoszkópos ovarium elektrokauterizáció el tt és után (n=10). NS = nem szignifikáns ($p>0,05$)



10. ábra: Flow index (rózsaszín oszlopok) és VFI (vörös oszlopok; range mindkét indexnél, 0-100; átlag \pm SD) laparoszkópos ovarium elektrokauterizáció el tt és után (n=10)



5.3.2. A gyógyszeres kezelés hatásai

GnRH analóg

A GnRH analóg kezelésben részesült PCOS-s betegek átlagos életkora 29 év (range: 21-36 év), átlagos (\pm SD) testtömeg-indexe $28,0 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ volt. Valamennyi betegnél normál serum prolaktin, pajzsmirigy, és mellékvesekéreg hormonszinteket észleltünk (az adatokat nem ábrázoltuk).

A vizsgálat kezdetén mért serum LH és T szintek szignifikánsan csökkentek 3-hónapos GnRH analóg kezelés után ($12,0 \pm 2,5 \text{ IU/L-r } 0,5 \pm 0,1 \text{ IU/L-re}$; $p < 0,01$; és $3,7 \pm 0,8 \text{ nmol/L-r } 2,6 \pm 0,5 \text{ nmol/L-re}$; $p < 0,05$), (11-12. ábra). A serum LH és T koncentrációk csökkenését már 1 és 2 hónappal a GnRH analóg terápia bevezetése után észleltük.

Az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok szignifikánsan csökkentek 3-hónapos GnRH analóg kezelést követően (An-Et range, $2,10 \pm 0,25\text{-r } 1,6 \pm 0,2\text{-re}$; aTHF-THF range, $1,1 \pm 0,1\text{-r } 0,8 \pm 0,1\text{-re}$; $p < 0,05$), és normál értékre csökkent a PCOS-ra karakterisztikus emelkedett AM-CM arány is (AM-CM range, $0,8 \pm 0,2\text{-r } 0,5 \pm 0,1\text{-re}$; $p < 0,05$). Megjegyezzük, hogy az An-Et és aTHF-THF arányok még így is egészséges nők arány-értékeihez (1,0 illetve 0,6) képest számottevően magasabbak maradtak.

A negyedéves GnRH analóg kúra során a serum FSH szint folyamatos enyhe emelkedését észleltük, de ez nem érte el a szignifikancia határát (FSH-átlag \pm SEM értékek a GnRH kezelés előtt és 3-havi injekciós kúra után: $5,5 \pm 1,2 \text{ IU/L}$ és $6,2 \pm 1,4 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$), (11. ábra). A serum E_2 szint az első GnRH analóg injekciót követően posztmenopauzális értékre csökkent ($50\text{-}150 \text{ pmol/L}$) és változatlanul alacsony maradt a 3-hónapos kezelés idején (az adatokat nem ábrázoltuk).

A PCOS-hoz társult hirsutismus valamennyi páciensnél nem szignifikáns mértékben mérséklődött a GnRH analóg terápia után 3 hónappal (Ferriman-Gallwey pontszám a kúra elején és végén: $22,6 \pm 4,5$ és $19,4 \pm 3,9$). A negyedéves kezelés végén klinikailag mind a nyolc betegnél szekunder amenorrhoea alakult ki. A nyolc beteg közül hatnál enyhe hullámokat észleltünk, a terápia során egyéb mellékhatást nem regisztráltunk. A csontdenzitás (BMD) csökkenése egyetlen esetben sem érte el a

patológiás osteopénia mértékét; a kiindulási BMD-t arbitrálisan 100%-nak tekintve a combnyakban mért átlagos denzitás csökkenés 4%-os, az ágyéki gerincben mért pedig 6,5%-os volt (az adatokat nem ábrázoltuk).

Az átlagos petefészek volumen szignifikánsan csökkent 3 hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően ($9,771 \pm 2,089 \text{ cm}^3$ -re $16,912 \pm 1,368 \text{ cm}^3$ -re; $p < 0,05$), (13. ábra).

A negyedéves GnRH analóg kúra során egy iniciális „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkentek az intraovariális vascularisatiót és keringést reprezentáló VI és FI értékek (az adatokat nem ábrázoltuk), legszembetűnőbb a VFI változása volt (VFI-átlag \pm SD értékek GnRH analóg kezelés előtt és 3-havi injekciós kúra után: $0,153 \pm 0,061$ és $0,015 \pm 0,006$; $p < 0,05$), (14. ábra).

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5α -metabolitok és AM az ovarialis volumennel és VFI értékekkel párhuzamosan csökkentek, míg a serum FSH szint ezekkel inverz korrelációt mutatva enyhén emelkedett.

Metformin

Tizenkét-hónapos metformin kezelést követően a kiindulási serum LH és T szintek változatlanul magasak maradtak ($10,7 \pm 2,2 \text{ IU/L}$, illetve $10,5 \pm 2,2 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$; és $3,6 \pm 0,8 \text{ nmol/L}$, illetve $3,4 \pm 0,7 \text{ nmol/L}$; $p > 0,05$). Az egyéves metformin kúra nem befolyásolta a serum FSH szintet (FSH-átlag \pm SEM értékek a metformin kezelés előtt és 1-éves gyógyszeres terápiát követően: $4,1 \pm 1,3 \text{ IU/L}$ és $4,2 \pm 1,4 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$). A 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E2 szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, de ez nem érte el a szignifikancia határát (E2-átlag \pm SEM értékek metformin kezelés előtt és egyéves gyógyszeres terápiát követően: $174 \pm 7,8 \text{ pmol/L}$ és $248 \pm 10,4 \text{ pmol/L}$; $p > 0,05$).

A PCOS-hoz társult hirsutismus nem mérséklődött a metformin kezelés megkezdését követő 6 hónapon belül, és mindössze 1 páciensnél csökkent a Ferriman-Gallwey pontszám a kúra második félévében (az adatokat nem ábrázoltuk). A hat szekunder amenorrhoeás beteg közül kettőnél (33%) az egyéves kezelés végéig klinikailag oligomenorrhoea alakult ki, és egy betegnél (17%) a metformin terápia 4.

hónapijától normalizálódott a menstruációs ciklus. Mindhármuknál biokémiailag is igazoltuk az ovulációt (serum progesteron, >20 nmol/L a 21. ciklusnapon; az adatokat nem ábrázoltuk).

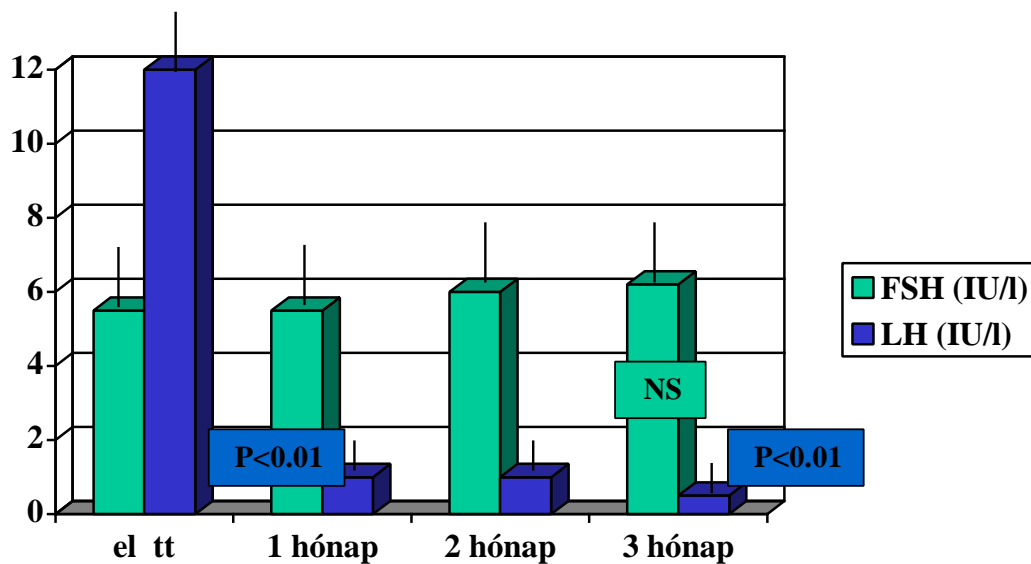
Az átlagos petefészek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kisfokban nem volt 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően ($12,205 \pm 2,610$ cm³-re $16,0 \pm 3,422$ cm³-re; $p > 0,05$), (15. ábra).

Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az intraovariális vascularisatiót reprezentáló VI mutatók (VI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $0,178\% \pm 0,097\%$; $0,184\% \pm 0,100\%$; és $1,663\% \pm 0,912\%$; $p < 0,01$), (16. ábra).

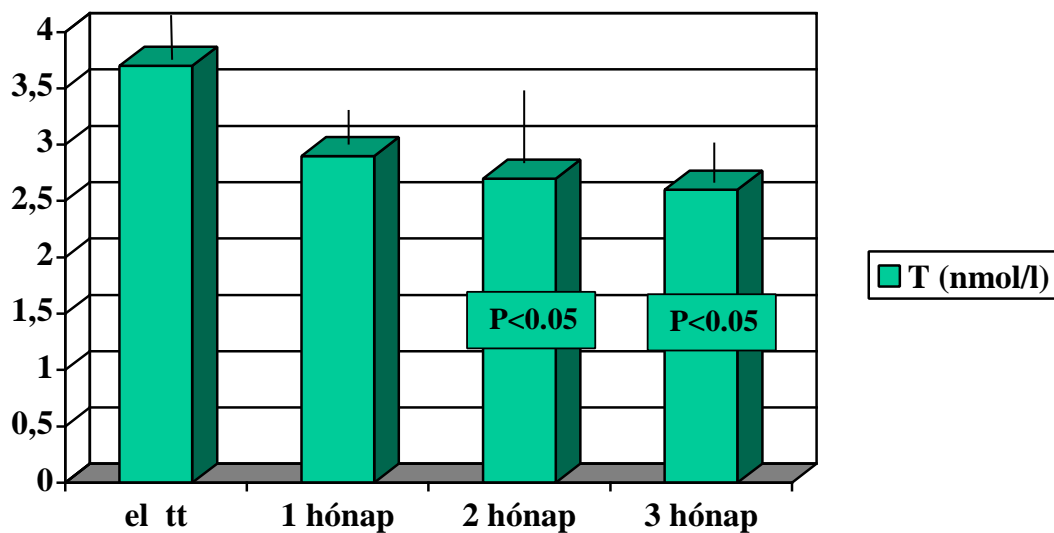
Az intraovariális keringési viszonyokat tükröz FI és VFI értékek szignifikánsan emelkedtek metformin kezelés mellett (FI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $21,171 \pm 3,261$; $34,595 \pm 5,329$; és $29,8 \pm 4,590$; $p < 0,05$), (17. ábra); (VFI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $0,047 \pm 0,018$; $0,069 \pm 0,027$; és $0,505 \pm 0,203$; $p < 0,01$), (18. ábra).

A 12-hónapos metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat. A serum E2 szint és a petefészek volumen kismértékben nem, ezzel párhuzamosan az intraovariális erezettségi (VI) és keringési (FI, VFI) paraméterek szignifikáns mértékben fokozódtak.

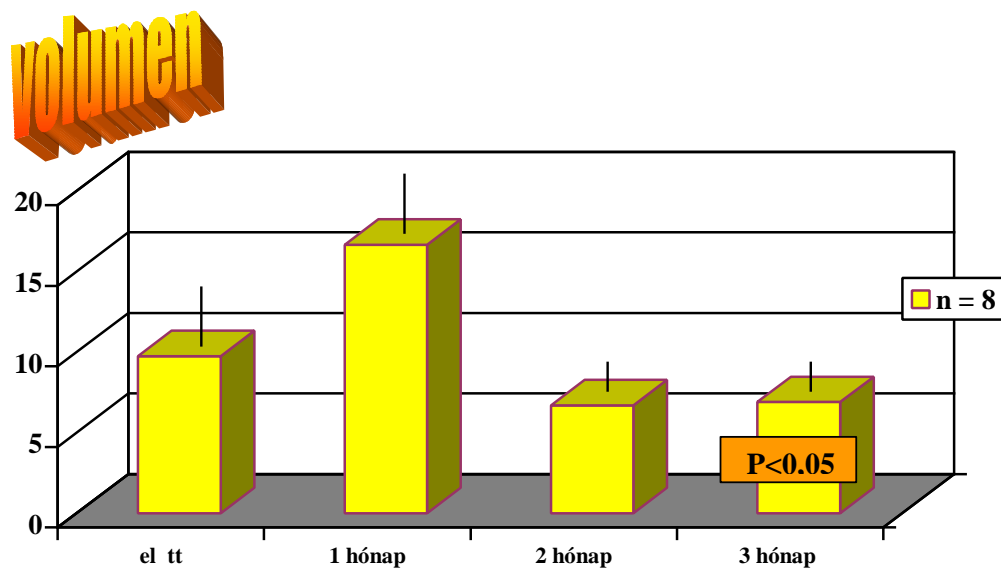
11. ábra: Serum FSH és LH szintek (átlag \pm SEM) GnRH analóg kezelés el tt és után (n=8). Zöld oszlopok, FSH (IU/L), NS = nem szignifikáns, $p>0,05$; kék oszlopok, LH (IU/L), $p<0,01$



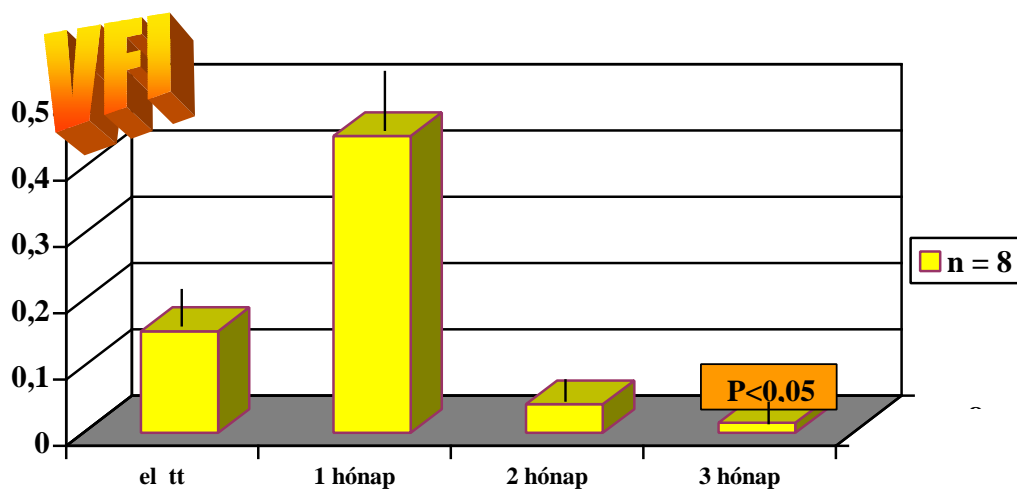
12. ábra: Serum T szintek (átlag \pm SEM) GnRH analóg kezelés el tt és után (n=8)



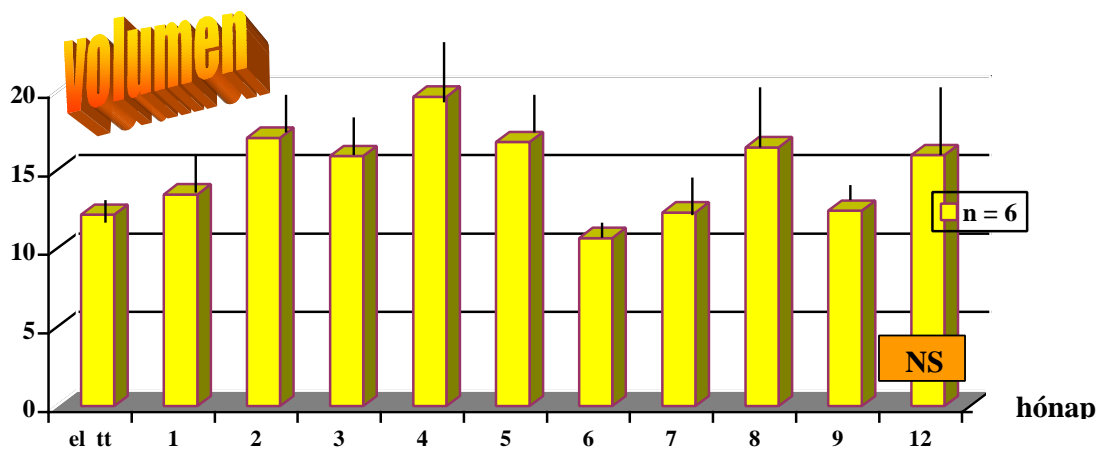
13. ábra: Ovarialis volumen (mL; átlag \pm SD) GnRH analóg kezelés el tt és után (n=8)



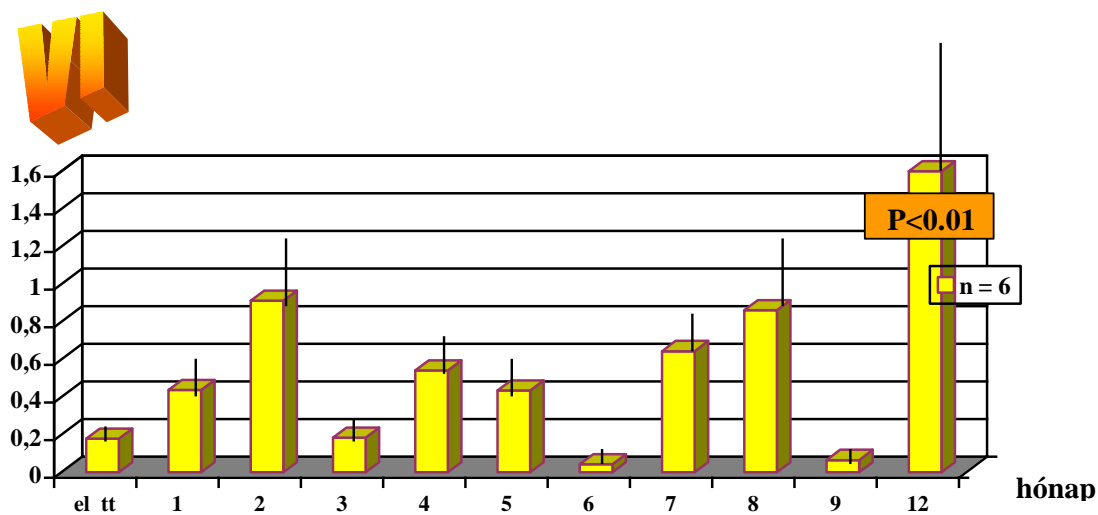
14. ábra: Vascularisatio flow index (range, 0-100; átlag \pm SD) GnRH analóg kezelés el tt és után (n=8)



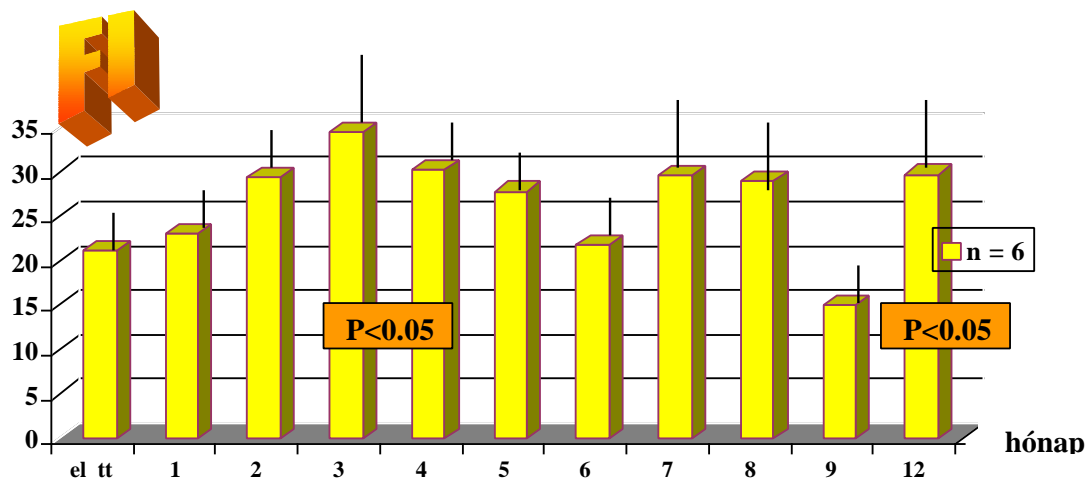
15. ábra: Ovarialis volumen (mL; átlag \pm SD) 12-hónapos metformin kezelés el tt és után (n=6). NS = nem szignifikáns ($p>0,05$)



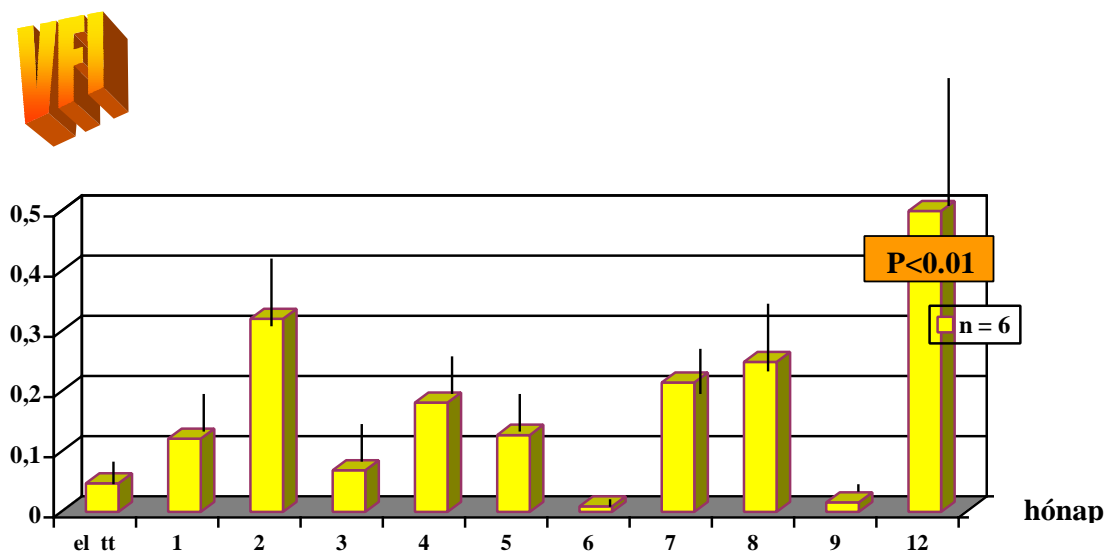
16. ábra: Vascularisatios index (%) 12-hónapos metformin kezelés el tt és után (n=6)



17. ábra: Flow index (range, 0-100; átlag \pm SD) 12-hónapos metformin kezelés el tt és után (n=6)



18. ábra: Vascularisatios flow index (range, 0-100; átlag \pm SD) 12-hónapos metformin kezelés el tt és után (n=6)



6. Megbeszélés

6.1. A három-dimenziós ultrahang szerepe a veleszületett rendellenességek diagnosztikájában

A 3D ultrahangtechnika közelmúltban végbement ugrásszerű fejlődése forradalmasította a képalkotást, melynek révén a módszer potenciálisan előlépett a diagnosztikus képalkotó eljárások első helyére a szülészetben. A felületi defektusok vizsgálata, a csontvázrendszer plasztikus transzparens megjelenítése, a belső szervek térfogat mérése, a véráramlás térbeli ábrázolása és számszerűsítése a perinatalis medicinában az embrió és a magzat anatómiai és élettani viszonyainak komplex elemzését tették lehetővé. Ebből következően számos fejlődési rendellenesség korábban és pontosabban diagnosztizálható (81, 82, 83, 84, 85, 86, 87). A felületi rekonstrukciós üzemmód által nyújtott szoborszerű ábrázolás a legszemléletesebb képeket jeleníti meg, mely hasznos a magzat felszíni struktúráinak körvonalazására (17, 20, 88, 89, 90, 91). A fej-nyaki képletek, valamint a végtagok minor alaki rendellenességeinek 3D megjelenítése segíthet a kromoszóma rendellenességek és szindrómák felismerésében.

A 3D vizsgáló módszer a diagnosztikus pontosság és gyorsaság jelentős javulását eredményezte. A térhatású képi megjelenítés számos módszerének összegzésével az embrió szono-anatómiai viszonyai részleteiben elemezhető, már a terhesség 12. hetétől. A magzati szerv-volumetria kiegészítve a 3D áramlásvizsgálatokkal normális és kóros szervműködés vizsgálatát teszi lehetővé. Új ismeretekkel gazdagodhatunk a magzati fiziológia területén. A terhesség második és harmadik trimeszterében mód nyílik a rizikóterhesek egy részének kiemelésére.

A technika fejlődésével megvalósult a 3D digitális képalkotás és archiválás, mely lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül („off-line”) továbbvizsgálódjunk. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai, vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

6.1.1. Agy és idegrendszer

A központi idegrendszer és a velő cső craniális szegmentumának durva fejlődési rendellenességei, mint az acrania és az anencephalia, 2D és 3D ultrahanggal hasonló pontossággal detektálhatók. A 3D felszín ábrázoló üzemmódja által az elváltozásról áttekinthetőbb képet kapnak a kevésbé képzett vizsgálók és maguk a páciensek is, akik így jobban megérthetik a defektus súlyosságát. A fej és az azt körülvevő képletek pozíciója nem minden esetben teszi lehetővé az agykamrarendszer 2D ultrahanggal történő precíz ábrázolását. Az agyi struktúrák multiplanáris "elektronikus disszekciójával" pontosabban tudjuk megbecsülni az agykamrák tágulatait.

A legnagyobb különbség a 2D és 3D ultrahangvizsgálatok között az, hogy a magzati gerinc hosszát pontosan megmérhetjük a második trimeszterben. A 3D ultrahangot multiplanáris, maximum, vagy röntgen üzemmódban használva a magzati gerinc teljes hossza és görbületei is megítélhetők. Ez precíz diagnózist tesz lehetővé csaknem minden esetben (88, 92).

A magzati koponya áttekintése rendkívül fontos része a rutin ultrahangvizsgálatnak. Még kedvező körülmények között is a fetális fej pozíciója nehezévé teheti, hogy megfelelő képeket kapjunk 2D ultrahanggal, és sok keresztmetszeti kép szükséges ahhoz, hogy megjelenítsük a normális képleteket. A magzati fej méreteit 3D ábrázolással könnyű felismerni a családtagoknak és a szakorvosoknak is. A magzati koponya térbeli vizsgálatának egyik fontos aspektusa, hogy az arcot szoborszerűen ábrázolhatjuk vagy multiplanáris analízissel valamennyi síkjában vizsgálhatjuk. A fej teljes egészében elforgatható és majdnem korlátlan projekcióban vizsgálható.

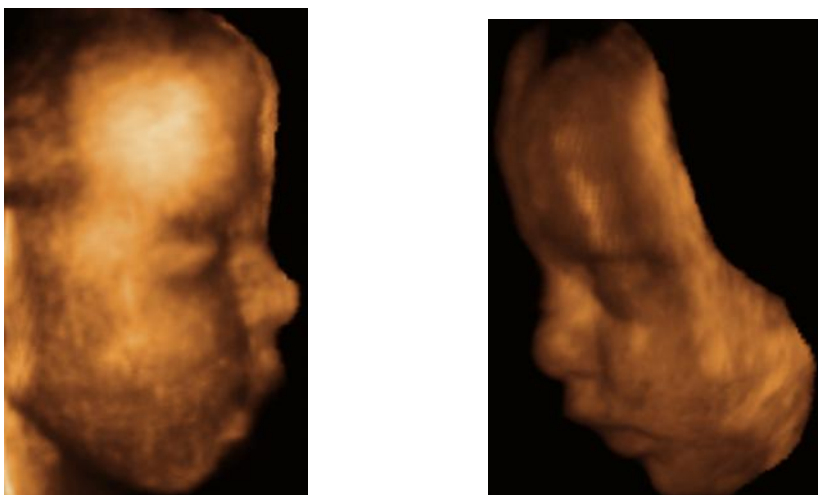
A magzati fej 3D ultrahang vizsgálata két fő részből áll: a neurocranium, ami magában foglalja az agyat és a viscerocraniumot, illetve az arc küllemének analízise. A 3D ultrahangvizsgálat jól demonstrálja a major fejlődési rendellenességeket, az anencephaliát és a hydrocephalust (91, 93). Az intracraniális képletek térbeli rekonstrukciója lehetővé teszi, hogy anatómiai és topográfiai adatokhoz jussunk az agykamratágulatokról és a következményes agykárosodásokról (91, 94).

A fetális fej és nyak ábrázolásával a magzat dysmorphiás külleme anencephalia vagy acrania esetén sokkal jobban értelmezhető 3D-ben. A diszplasztikus magzati agy felismerhető arról, hogy a koponya alapját egy cerebrovascularis terület borítja, és az

orbiták kidudorodva ábrázolódnak a dysmorphiás fejen (93). A 3D ultrahang kitűnően használható intracraniális daganatok szerkezetének és kiterjedésének megállapítására is (91, 94).

6.1.2. Arc és nyak

A magzati arc vizsgálata egyik alapkövetelménye az alacsony és magas kockázatú terhesek ultrahangvizsgálatának, és csak korlátozott mértékben lehetséges a hagyományos 2D ultrahanggal. Az arc második trimeszterbeli vizsgálata magába kell, hogy foglalja az egész fej és az arc megtekintését, a homlokcsontok, illetve a homlok, az orbiták, a szemrés, az orr, a philtrum, a felső és az alsó ajkak, az áll és az orcák identifikálását. Ha az arc dysmorphiái egyéb struktúrák minor fejlődési és biometriai rendellenességeivel kombinálódnak, akkor azok fontos markerei lehetnek kromoszóma rendellenességeknek, és a 3D ultrahang hasznos lehet ezek szűréseiben (9. kép).



9. kép: Micrognathia Down syndrome-ban és normál profil 3D-képe surface üzemmódban

A 3D felületi rekonstrukciós üzemmód az összes előbbiekben említett fetális képletet tisztán képes megjeleníteni, különösen akkor, ha megfelelő mennyiségű magzatvíz van az arc előtt. A magzatvíz jelenléte a legfontosabb fizikai feltétele annak, hogy jó minőségű képeket kapjunk felszíni üzemmódban. Ezen körülmény lehet végezni, hogy további optimális multiplanáris képeket készítsünk a magzati arcról.

A fetalis arc 3D megjelenítésének egyik legfontosabb aspektusa, hogy az arc különböző anatómiai irányokba elfordítható. A felszín ábrázolásával kiértékelhetjük a teljes faciális anatómiát és az arc foto-realisztikus megjelenítését kapjuk. Ez az eljárás lehet vé teszi az arc különböző vetületeinek kiemelését gyors és reprodukálható formában már a terhesség korai szakaszában is. A felszíni rekonstrukciós üzemmódot transzparencssal kombinálva precízen felismerhet vé válnak az arc felszíne alatt elhelyezked képletek. Multiplanáris rekonstrukcióban láthatók a magzati fogcsírák és a szájpad, amelyek a normális fejl és paraméterei. A plasztikus rekonstrukció révén különbséget tudunk tenni a normális és fiziológiai variánsok, illetve patológiás formák között. Ezen variánsok némelyike lehet az egészséges fejl és mutatója és öröklött rendszerbetegség vagy kromoszóma rendellenesség kifejez je egyaránt. *Pretorius és mtsai* által tanulmányozott 27 fetus közül 24 esetben kielégít képet kaptak a magzati arcról (20). Hangsúlyozták, hogy a 19. hét utáni ábrázolás jobb min ség megjelenítést biztosít. Ennek oka valószínűleg az, hogy a részletesen vizsgált anatómiai képletek megítélése az ultrahang felbontóképességének korlátai miatt korán nem lehetséges.

Merz több mint kétszáz vizsgálatot végzett 3D ultrahanggal olyan magzatokon, akiknek fejl és rendellenességeit 2D ultrahanggal ismerték fel. Az arc dysmorphiái és az archasadékok jobban láthatóak voltak 3D ultrahanggal (95), (10. kép).

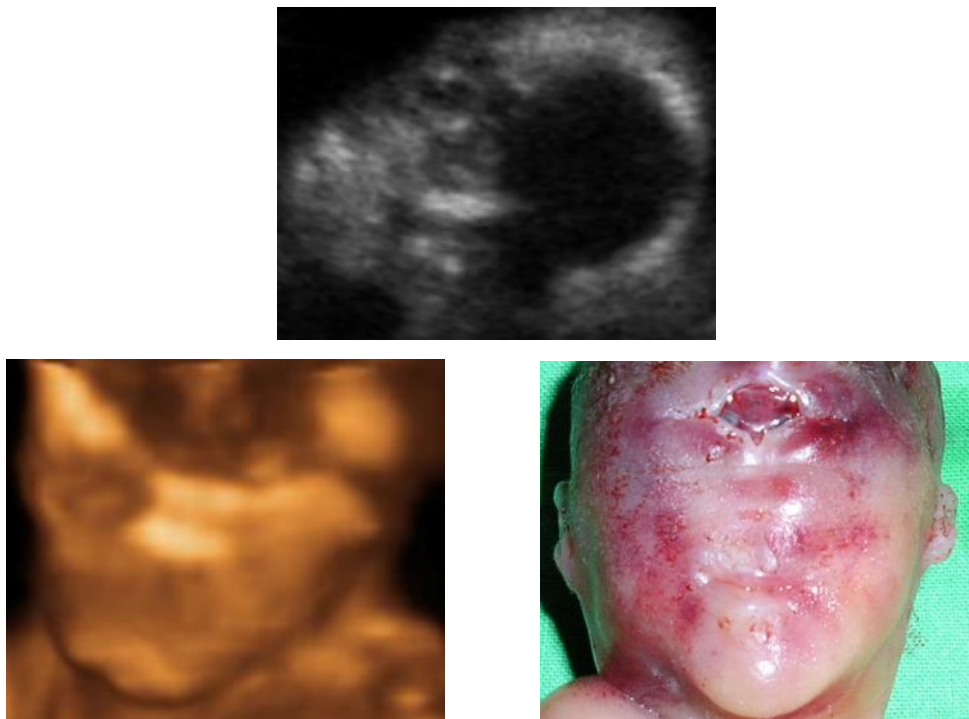


10. kép: Archasadék izoláltan és Patau sy-ban, felületi rekonstrukció

Ezek különösen jól alkalmazhatók kromoszóma rendellenességek és különböző genetikai szindrómák sz részénél, amelyek finom arc abnormalitásokkal párosulnak, és részletes ultrahangvizsgálatot igényelnek. Az olyan ritka morfológiai rendellenességek, mint az egy orrlyuk, a lapos orrnyereg, a proboscis, a cyclopia, a hyper-, vagy

hypotelorizmus könnyen ábrázolható és diagnosztizálható a 3D ultrahang különböző képalkotó technikáinak kombinálásával (11. kép).

A fej laterális részén elhelyezkedő képletek rendellenességeinek (auriculáris deformitások, alacsonyan ülő fülek) felismerése szintén könnyebb 3D technikával. Általános az egyetértés abban, hogy a rendellenes alakú vagy méretű fülek számos struktúrális és számbeli kromoszóma rendellenességhez kapcsolódhatnak. A fül congenitalis anomáliáinak in utero felismerése általában nehéz, valószínűleg a fül összetett alakja és a hagyományos 2D ultrahang korlátai miatt. A magzat fülének 3D felszíni megjelenítése lehet segítséget nyújt néhány jellegzetes szindróma fenotípusának ábrázolására, részleteinek analizálására. A rendellenes fülről 3D megjelenítéssel kapott információkkal diagnosztizálhatunk néhány sokkal finomabb minor anomáliát, ami nem kerül felismerésre a 2D ultrahang-szerű vizsgálat során.



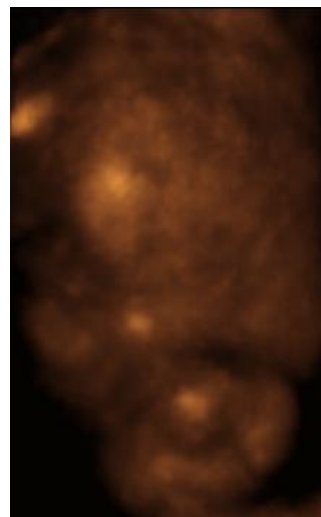
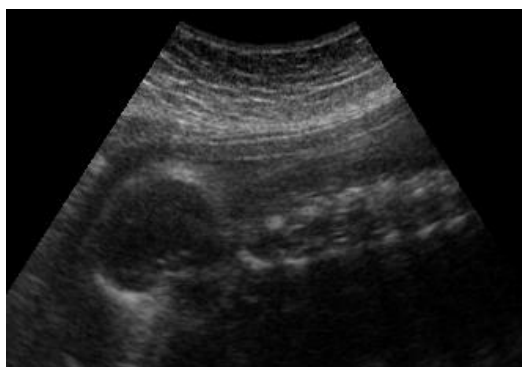
11. kép: Cyclopia 2D-, 3D-ultrahang, és feto-patológiai képe

A transvaginális 3D ultrahanggal kitűnően demonstrálhatjuk a nyak területének korai elváltozásait, mint például a kóros ébrényi tarkóredő. A hüvelyi 3D ultrahang a tarkóredő mérésének 2D-nél pontosabb megbecslésére alkalmas azáltal, hogy egy

sajátos medián-sagittalis síkot ad minden vizsgált magzatnál a 10. és 14. gestatio hét között. A transabdominális sz. rés a későbbiek során olyan nyaki elváltozásokat tud detektálni, mint a nagyobb cystikus hygromák, az occipitális encephalokele, és pajzsmirigy tumorok.

6.1.3. Mellkas és has

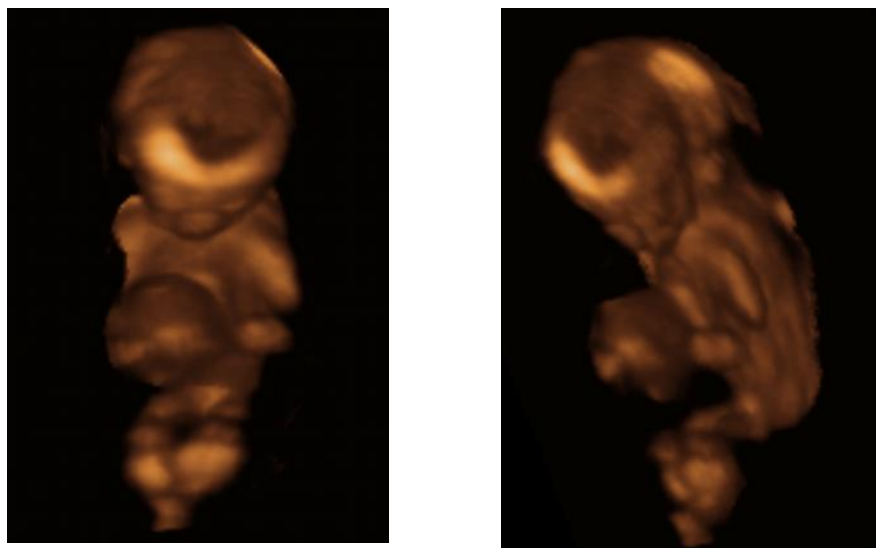
Hátsó hasadékkal rendelkező magzatoknál a 3D felszíni ábrázolás nagyon pontos felületi analízist tesz lehetővé, amivel tisztán eldifferenciálható a kiboltosuló lézió kiterjedése és szintje. Komplettrachischisis, meningo-myelokele, izolált spina bifida, és a gerincoszlop néhány egyéb defektusa könnyen ábrázolható (12. kép). Meningo-myelokele esetében a durazsák "elektronikusan szétvágható", hogy az aktuális felszíni defektust demonstrálhassuk, még akkor is, ha az orificium meglehetősen kicsiny méretű. A transzparens üzemmód sokkal hatékonyabb a fetális mellkas rendellenességeinek detektálásában, de néhány esetben, mint például keskeny mellkas, a felületi rekonstrukciós technika klinikai jelentőséggel bír. A forgatásos lejátszási mód („live-cine 3D”) különösen hasznos a szignifikáns mellkasi diszproporciók detektálásában.



12. kép: Meningo-myelokele a lumbális gerincen (2D és 3D megjelenítés)

Mellső falisadékokkal rendelkező magzatok esetében a 3D ultrahang egy új lehetőséget kínál a defektus és a prolapsáló szervek vizualizációjában. Bár ezen

rendellenességek túlnyomó része nagykiterjedés és ílymódon jól ábrázolható 2D ultrahanggal is, a forgatásos lejátszási mód lehet vé teszi, hogy a defektust több irányból megtekinthessük, és így jobb benyomást ad a rendellenesség súlyosságáról. A felszíni 3D-üzemmód szoborszer rekonstrukciót biztosít a ventrális hasfali defektusokról, mint az omphalokele és a gastroschisis (13. kép). Ezt a módszert használva a defektus típusa és kiterjedése is pontosan megállapítható, ábrázolható a rendellenesség nagysága, mérhet a bennefoglalt szervek volumene, analizálható a köldökzsinór helyzete és az amnio-peritoneális borítás.



13. kép: Omphalokele 3D képe

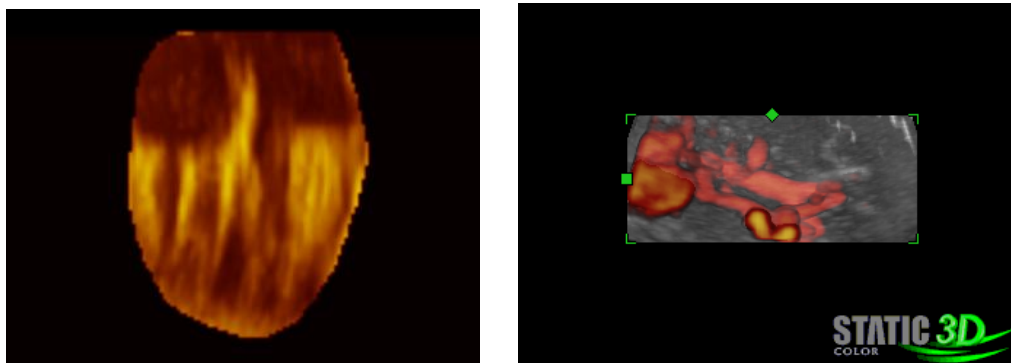
Még a magzati b rfelszín szerkezeti változásai is kiemelhet ek, megteremtve a congenitális ichthyosis vizuális demonstrációjának lehet ségét. A 3D képi megjelenítés lehet vé teszi az intraabdominális struktúrák felszíni vizualizációját. Bármilyen, az anya hasfalával közel párhuzamos szeletet tetszés szerinti metszetben összeállíthatunk. Az ortogonális sík segítségével lehetséges a gastro-esophagealis junkció és a pylorus megfigyelése is. Az elektromos kés és radír arra használható, hogy longitudinalis, vagy transzverzális metszeteket készítve ”kivágjuk” a takaró testrészeket.

A 3D ultrahangtechnika egyik legfontosabb el nye a precíz volumenmérés. A 2D ultrahang használata során a volumenmérés a mérend rész geometriai testhez való

közelítésén alapul, ami leggyakrabban ellipszoid. Ezen mérések eredményeinek mindig velejárója egy lényeges hiba, mivel a biológiai struktúrák csak ritkán hasonlítanak szabályos geometriai testekhez. A 3D ultrahang lehet vé teszi a precíz volumenmérést a szabálytalan testek több metszetben való ábrázolásával, és ezek 3D szerkezetbe integrálásával. A 3D ultrahangkészülékek legújabb generációja már tartalmaz egy számláló „software-t” (pl.: „VOCAL”, *KretzTM*), amivel a szabálytalan képletek automatikus és manuális mérése egyaránt lehetséges. Ez rendkívül hasznos a fetális vizeletelvezet rendszer anomáliáinak a nyomkövetésében, mint például a kitágult húgyhólyag, pyelon, vagy hasi cysticus daganatok, mesenterialis és ovariális cysták.

6.1.4. Cardiovascularis rendszer

A szív nehezen ábrázolható 3D ultrahanggal szapora mozgásának köszönhetően, bár van néhány adat arra vonatkozóan, hogy a fetális cardiovascularis rendszer vizsgálatára is használják. *Zosmer és mtsai* a transzparencia ábrázolásával figyelték meg az intracardiális anatómiát, és a szív szemléletes megjelenítését érték el a 20. gestációs héten (96), (14. kép).



14. kép: Normális négyüregű szív és a hasi nagyerek 3D képe

A szabályos ritmusú felnőtt szív 3D ultrahang vizsgálatánál a 3D adatképzés általában sok szívütést magába foglaló periódus után lehetséges, electrocardiogrammal (EKG) való monitorozással. A cardiális ciklus minden egyes részének 3D megjelenítése úgy történik, hogy az adott rész adatait használjuk. A magzatnál EKG szinkronizáció nyilvánvalóan nem kivitelezhető. *Nelson és mtsai* (25, 97, 98), valamint

Sklansky (99, 100) úgy oldották meg ezt a problémát, hogy a szívfal/billenty mozgásait használták az EKG helyett, és 3D képeket szerkesztettek a szív ról anélkül, hogy az összehúzódás eltorzította volna azokat. A fetalis szív négy-dimenziós ábrázolása (3D + időbeli mozgás) lehetségessé vált azáltal, hogy számos 3D képet szerkesztünk a cardiac ciklus számos részében, és sorrendben lejátszunk ezeket. A magzati szív kb. 40 ciklusát multiplanáris térbeli mozgóképen, folyamatos valós-idejűben ábrázoló új technika elnevezése „STIC” – *Spatial Temporal Image Correlation*. Ezek a szerzők megmérték a cardiac output-ot is a szív üregeiben bekövetkező volumenváltozásokból kiindulva. Hosszú időre volt szükség a 3D adatképzéshez és a fetalis mozgások jelentős problémát okoztak. A gyorsan számoló processzorok bevezetésével a „real-time” 3D-t is alkalmazták, mivel 4D echocardiográfia is lehetséges vele, bár napjainkig kevés tanulmányt végeztek a perinatológia ezen területén.

6.1.5. Végtagok és a csontváz

A 3D/4D ultrahang jól alkalmazható szögbeli végtag deformitások vizualizációjára, például dongaláb esetén. Erre a célra a felszíni ábrázolásmód a leghatékonyabb módszer akkor, ha a végtagokat optimális magzatvízablak veszi körül.

A 21-triszómiás újszülöttek és felnőttek között gyakori a dysmorphiás medence. Caffey és Ross az első között számoltak be jellegzetes radiológiai leletekről újszülötteknél, mint például az os ilei nagy szárnyának kiszélesedése és hyperechogenitása (101). Ezeket a felfedezéseket több computer tomográfias tanulmány is megerősítette 21-triszómiában. A terhességi ultrahangszórés során a csípőlapát szögének kiszélesedése szintén vizsgálható. Egy prospektív tanulmány kimutatta, hogy 120°-os csípőlapátszög 37%-ban hajlamosít Down szindrómára, de az esetek 12,8%-ában ez a lelet fals pozitív. A magzati csípőlapát szögét nehéz a hagyományos 2D ultrahanggal vizsgálni. Ez a probléma abból adódik, hogy a medence összetett anatómiája megakadályozza egy optimális mérési sík standardizálását. Lee és mtsai a csípőlapátszög méréseknél azt találták, hogy az intra- és interobserver korrelációs koefficiens 0,70 és 0,62. Ezért azt a következtetést vonták le, hogy a csípőlapátszög 2D ultrahanggal történő mérése nem használható a 21-triszómia egyedüli diagnosztikai markereként (102).

A 3D ultrahangtechnika többféle képvizsgáló módszert kínál: multiplanáris, felszíni és volumen-ábrázolást, melyek segítségével a magzatról egyszerre tudunk el állítani 2D képeket a három különböző ortogonális síkból. Ez a jelenség a csíp lapátszög kvantitatív méréséhez egy sokkal jobban standardizált felvételi síkot tesz lehetővé összehasonlítva a hagyományos 2D ultrahanggal.

A 21-triszómia (Down-szindróma) a leggyakoribb kromoszóma rendellenesség, 920 élveszülésre 1 el fordulási valószínűséggel. Ennek a tünetegyüttesnek a non-invazív prenatális diagnosztizálása nagymértékben függ a kórjelző szérumszűrőmarker értékektől, az anya korától és a terhességi ultrahangvizsgálat eredményétől. Olyan ultrahang leletek, mint a kiszélesedett tarkórév, a rövid humerus, vagy a bilaterális renális pyelectasia gyakrabban jelennek meg ilyen betegségben szenvedő magzatokban. Ezeket az információkat általában arra használják, hogy a várandós anyáknak felajánlják az amniocentézis lehetőségét karyotipizálás céljából. Sajnos az esetek jelentős száma így is felderítetlen marad a szülésig. A medence alaki eltérése 80%-ban jelenik meg Down-szindrómás gyermekeknél. Radiológiai tanulmányok leírták a csíp fényességét, a csíp lapát fokozott hátsó görbületét és kiszélesedett szögét. Ezen megfigyelések ellenére a technikai akadályok miatt gyakran különböző csíp lapátszögeket mérnek a magzat 2D ultrahang vizsgálata során. A vizsgálati eredmények igazolták, hogy az axialis iliacalis szög megbízhatóan mérhető a magzati medence standardizált multiplanáris képéből. A vizsgáló így interaktívan tudja megállapítani az axiális metszési sík legmegfelelőbb szintjét, ami egyidejűleg a leghosszabb, a legegyenesebb, és legszimmetrikusabb csíp lapát szegmentumot jeleníti meg. A metodika az echogén tuberositas ischii ultrahang-demonstrálásán alapszik, ami általában a 16. gestációs héten jelenik meg.

A megbízható csíp lapátszög mérések fokozott figyelmet igényelnek az ultrahangvizsgálat során. A legfontosabb technikai faktorok a pozíció, a szögmérés kurzorának elhelyezése, és a vágási sík axialis szintje. Reprodukálható szögeket általában akkor kapunk, ha a magzat hasonfekvő helyzetben van, ilyenkor mindkét csíp lapát szimmetrikusan ábrázolható axiális síkban. Korábbi 2D ultrahangtanulmányok adatai szerint a magzatok 68-82%-ában mérhető a csíp lapátszög. A méréseknél standardizált 3D multiplanáris képekkel lehet segítségünk arra, hogy lecsökkentsük a 2D ultrahangvizsgálatoknál észlelt magas fals pozitív arányt és variabilitást. Számos kutató elismerte a 2D ultrahangvizsgálat alacsony szenzitivitását

és magas fals pozitívását a Down-szindróma diagnosztikájában. A computer tomográfia alkalmas arra, hogy jellemezzük a medence morfológiáját gyermekeknél, felnőtteknél és Down-szindrómás abortus magzatoknál egyaránt.

A 3D ultrahang természetesen arra is használható, hogy megvizsgáljunk olyan magzatokat, akiknél a 21-triszómia kockázata magasabb. A 3D módszer fontos előnye a 2D ultrahanggal szemben, hogy lecsökkenti a csíp lapátszög méréséhez társuló variabilitást. Egyéb, korábban említett ultrahangjelek arra használatosak, hogy magas rizikójú magzatokat kiszűrjünk olyan egyszerű jellegzetességek alapján, mint a megrövidült femur-hossz (31 %-ban), megrövidült humerus-hossz (33%-ban), vagy vastag tarkóred (34%-ban). A csíp lapátszög egy új, fontos gyanúsított markere lehet Down-szindrómás magzatok ultrahangvizsgálatának.

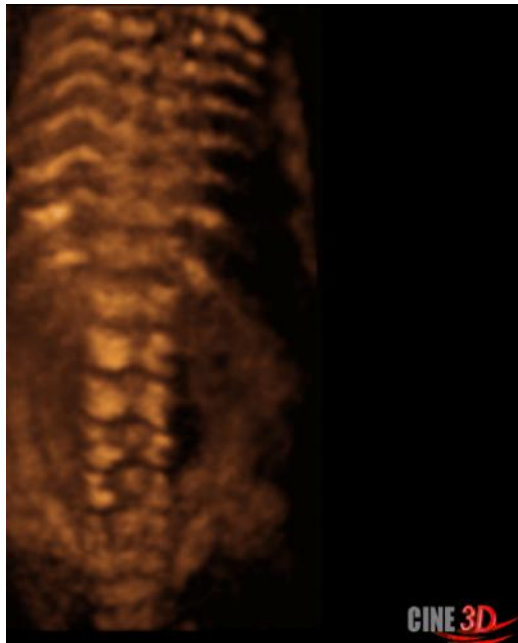
A 3D ultrahanggal történt felszíni ábrázolás fotorealistikus képet ad a normális és kóros végtagokról. E technikával pontosan megbecsülhetjük a magzati végtagok és a kapcsolódó skeletális struktúrák különböző malformációit és deformitásait. Felületi rekonstrukciós 3D-üzemmódban tisztán ábrázolható a normális anatómiai tengely disztorziója, mivel két ortogonális metszet jeleníthető meg egyszerre. Ha a metszet pontosan a végtag középvonalában van, akkor jól reprodukálható képet kapunk. A dongaláb és más végtag rendellenességek könnyen identifikálhatók a normális anatómiai tengely reverzibilis vagy irreverzibilis patológiás szögeltérése alapján. A 3D képi megjelenítés segít az alsó és felső végtagok három metszete közötti kapcsolat precíz megítélésében, de különösen hasznos a könyöknél, a kezeknél és az ujjaknál.

A végtagok és ízületek magzati pozícióval, vagy primer neurológiai károsodással összefüggésbe hozható congenitális deformitásai és contracturái jól felismerhetők a három ortogonális sík szimultán vizsgálatával. Fontos megjegyezni, hogy néhány magzatnál nem lehetséges a kezek és lábak adekvát 2D-mérése a végtagok gyors mozgása következtében. A végtagok skeletális dysplasiához társult szignifikáns diszproporciója és redukciója tisztán megjeleníthető a forgatásos lejátszási („live-cine”) 3D-üzemmódban. Folyamatos valós idejű térbeli ábrázolással könnyű megfigyelni az ujjakat, ezért a 4D technika jól használható polydactilia, syndactilia, és az egymást fedő ujjak detektálásában. A kezek és lábak anomáliái kromoszóma rendellenességekre hívhatják fel a figyelmet (15. kép).



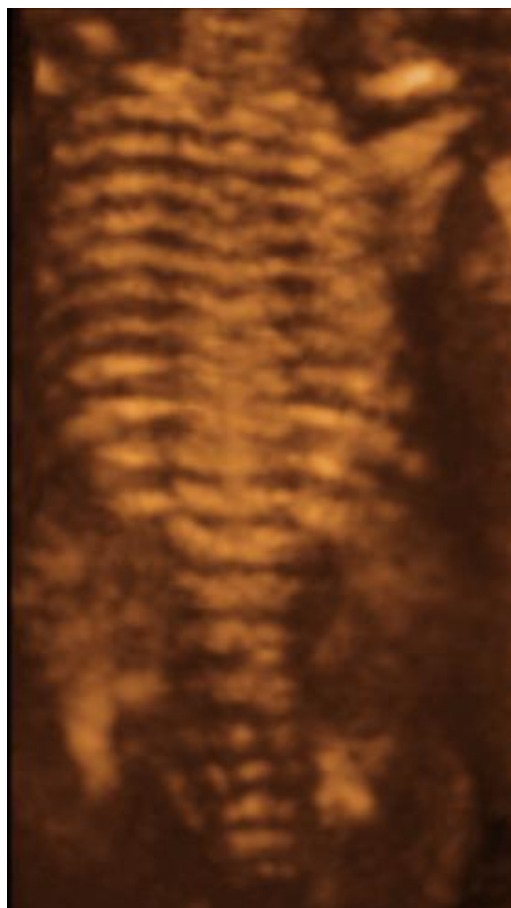
15. kép: Jobb kéz és láb

A magzati csontváz malformációinak és deformitásainak vonatkozásában a 3D vizsgálatnak különös fontossága van. Az adatokat az ún. transzparens és „röntgen-szer” üzemmódban ábrázolhatjuk. Ez utóbbi technika az adatábrázolást a minimum és maximum intenzitással összekapcsolva végzi. A 3D ultrahang transzparens üzemmódja lehetővé teszi a csontváz plasztikus képi megjelenítését (16. kép).



16. kép: Magzati gerincoszlop 3D képe

Az intakt gerincoszlop antero-posterior irányban hajlik. Laterális irányú patológiás görbület esetén lehetetlen az egész gerincoszlopot egy 2D-s tomogramon ábrázolni. A 3D ultrahang óriási előnye, hogy képes a gerinc mindkétirányú görbületét egyidejűleg megjeleníteni. Az olyan rendellenességek, mint a scoliosis, a kyphosis, a lordosis, és a spina bifida sokszor nem diagnosztizálható 2D ultrahanggal, de könnyedén felismerhető 3D maximum üzemmódot használva. A csigolyák és a bordák congenitális rendellenességei könnyebben felismerhetők a 3D felszíni és transzparens rekonstrukciós üzemmódjainak együttes használatával. Specifikus csigolyatest-szint pontosan azonosítható a gerinc ortogonális síkjainak szimultán kiválasztásával és ábrázolásával. Idősebb terhesség esetén nehéz az egész gerincoszlopot egy volumenbe belefoglalni, ezért az egész gerinc vizsgálatához általában több volumen szükséges. A magzati csontváz egészének vizsgálatánál az egyik legszemléletesebb eljárás a transzparens rekonstrukciós üzemmód, ami teljes skeletális "babygram-ot" eredményez (17. kép).



17. kép: "Babygram"

6.1.6. Fetalis nem-meghatározás

A megbízható nem-meghatározás fontos bizonyos klinikai állapotok kezelésében. Koraterhességben történő megállapítása különösen lényeges az olyan családokban, ahol az anamnézisben X-hez kötött recesszív betegségek fordultak elő, mint pl. a hemophylia. Ezekben az esetekben, a magzat nemének megbízható non-invazív ultrahang-diagnózisa elméletileg helyettesítheti a jelenleg használatos chorionboholy mintavételt. A nem meghatározása ezen kívül segíthet az ikerterhességek zygozításának vizsgálatában, és kiküszöbölheti az amniocentézis során létrejöhet anyai sejt-kontaminációt (103).

Az utóbbi időben a konvencionális 2D ultrahangtechnika megbízhatósága számottevően fejlődött a nem megállapításában azáltal, hogy javult a transabdominális és transvaginalis vizsgálófejek felbontóképessége (103). Mindazonáltal, a dátumszer pontosság a 11-13. gestatios héten nem elegendő ahhoz, hogy az ultrahangvizsgálatot rutinszerűen ajánljuk a chorionboholy mintavétel helyett azokban az esetben, amikor a nem diagnózisa klinikailag szükséges.

A 3D ultrahangtechnika egyik nagy előnye, hogy az archivált volumenekből az információk bármely tetszőleges síkban felidézhetők függetlenül a magzat felvétel alatti pozíciójától. Amíg nincs rapid magzati össztömegmozgás a gyors 3D-leképezési idő alatt (általában 2-5 sec.), addig a fetusról készült felvételek később bármilyen kívánatos síkban tanulmányozhatók. A 3D ultrahang lehetővé teszi, hogy az eltárolt adatokat multiplanáris elrendezésben játszassuk vissza, amelyek elforgathatók, vagy standard anatómiai tengelyekbe és síkokba (axialis, sagittalis, és coronalis) állíthatók. Ezen síkok szimultán mozgatásával számos párhuzamos metszetet vizsgálhatunk. A korábbi kutatások egyértelműen rámutattak arra, hogy ez az interaktív ortogonális multiplanáris megjelenítés segíti a normális és a kóros anatómia vizsgálatát.

A magzat nemének felismerése függ a genitáliák embriológiájának megértésétől. Az embrió feminin vagy masculin genitáliái anatómiailag megkülönböztethetetlenek a terhesség nyolcadik hetének végéig. A 9. hét után a női és férfi külső genitáliák közötti különbség láthatóan fejlődik. Igaz, még mindig lehetetlen a korai gestatios korban a nemet megállapítani ultrahanggal. Két-dimenziós transvaginalis ultrahangot használva *Bronshtein és mtsaii* megállapították, hogy a nem diagnosztizálása a 13. és a 14. hét között 80%-ban volt lehetséges (103). Több mostani

közlemény alátámasztotta azt a tényt, hogy a nem megállapítása transabdominális megközelítésből is csak legkorábban a 11. héten történhet meg, ennél korábbi terhességben még valószínűtlenebb.

A nem meghatározásának vizsgálata során nehézséget okozhat a magzati pozíció, a genitáliák eltt elhelyezkedő köldökzsinór, a lábak okozta takarás, vagy az intenzív magzatmozgások következtében a median sagittalis sík beállításának sikertelensége (104). A 11-14. gestációs hétig a median sagittalis sík az egyetlen diagnosztikus értékű metszeten is és férfi-nem magzatoknál egyaránt. A 15-18 hetes feminin magzatoknál azt találták, hogy a median sagittalis sík jobb az axialis síknál (103).

A genitáliák median sagittalis síkú vizsgálata nagyobb pontossággal végezhető el 3D-ben amiatt, hogy a vizsgált terület tetszés szerint bármilyen irányba elforgatható (18-19. kép).



18. kép: Maszkulin magzati scrotum és pénisz



19. kép: Feminin magzati rima pudendi, kis-, és nagyajkak

6.1.7. Fetalis súlybecslés

Korábban a magzat súlyát három standard anatómiai képlet 2D ultrahang-mérésének kombinációjából becsülték meg. Ezek a következők voltak: a magzati koponyaátmérő, a háskörfog, és a femurhossz. A felállított formulák (105) egyike sem veszi figyelembe azonban, hogy a lágyrészek milyen vastagok. A kóros szövettartalom megbízható indikátora lehetne a fetalis növekedési rendellenességeknek (106, 107).

Catalano és mtsai kimutatták, hogy az újszülött zsírtartalma csak 14%-a születési súlyának, ez megmagyarázza a 46%-os varianciát (108). A 3D tanulmányok vizsgálati eredményei igazolták, hogy a felkar, a comb, és a has méretének súlybecslése nagyobb pontosságú, mint a standard 2D mérések (109). A combkörfog formulák a jövőben segíthetnek a súlybecslés pontosságának javításában olyan, növekedésben visszamaradt vagy makroszómias fetusoknál, akiknél a lágyrészek mennyiségében kvantitatív zavarok vannak (109). A 3D ultrahang elnyeli a reprodukálható körfog és volumetriás mérések, amellyel lehetséges a három ortogonális magzati végtag-metszet szimultán vizualizációja. Ezeket a méréseket nehéz standardizálni „real-time” 2D ultrahanggal. *Favre és mtsai* a 3D technikát használták a végtag körfogának méréséhez, amit a femur és a humerus középpontjában végeztek el (110, 111).

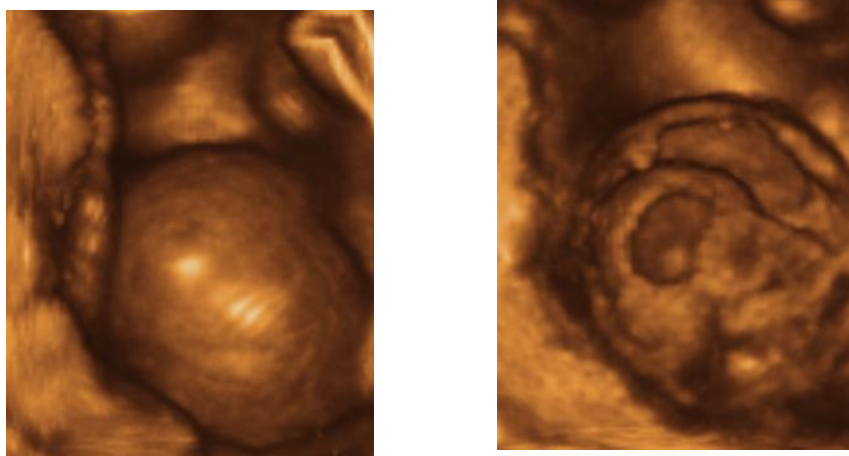
A végtag direkt mérésének az ötlete elnyösen párosult más 2D mérési technikákkal, mivel a fetalis végtagok nem tökéletes hengerek és a végtag átmérő nem tudja helyettesíteni azok valós méreteit. Ezekben a vizsgálatokban egy paraméter mérésével – külön a fetalis karral és combbal – nagyobb pontossággal becsülték meg a születési súlyt, mint a konvencionális 2D-egyenletekkel, amelyek számos biometriai paraméteren alapulnak. Ezen korszerű magzati súlybecslés, ami a standard 2D háskörfog, kar, és comb méretek 3D ultrahanggal történő mérésének egyesítésén alapul a konvencionális súlyformulákkal összehasonlítva kiemelkedő eredményeket adott.

A 3D ultrahanggal történő fetalis súlybecslés több időt felemészt eljárással, de a 2D formulák egyike sem fordít figyelmet a magzati lágyrészek szövettartalmára. A volumetriás és a 2D mérések kombinációja bizonyítottan jó eszköz a súlybecslésben. Számos tanulmány eredményei alapján úgy tűnik, hogy a mérésre fordított idő többlet megtérül, ha pontos súlymeghatározásra van szükség. Vizsgálatok támasztják alá a 3D ultrahang pontosságát a magzat születés körüli súlyának megállapításban. A teljes

hasméretet bemutató súlytáblázatok jobb eredményeket adnak, mint a csak standard 2D paramétereket magukba foglalók (112).

6.1.8. Fetalis tumorok

A fetális tumorok felületi rekonstrukciós ábrázolása a 3D ultrahangvizsgálat egyik legimpresszívabb módszere. A magzati daganatok a morfológiai rendellenességek ritka csoportját alkotják, ultrahang-diagnózisuk mindig nagy kihívást jelent. A 3D ultrahang pontos és gyors felismerést biztosít bemutatható vizuális élménnyel párosítva. A leggyakoribb fetális daganatok a cystikus hygroma és a sacro-coccygealis teratoma. Ezek az elváltozások a 3D felszíni rekonstrukciós üzemmódjában hitelesen ábrázolhatók (20. kép). A 3D vizsgálat a rendellenességben szenvedő magzat szüleinek "fénykép"-szerű látványt nyújt a fetusról. Az ultrahangvizsgálatot végző orvos pontosan megállapíthatja a malformáció kiterjedését különböző nézetekből, illetve egy tiszta és átfogó képet adhat a szülőknek a defektus alakjáról és súlyosságáról.



20. kép: Sacro-coccygealis teratoma felszíni és átmetszeti 3D képe

6.1.9. Genetikai betegségek

A fenotípus-jellegzetességek korai, ultrahanggal történő detektálása úgy terjedt el a köztudatban, mint a kromoszóma rendellenességek szűrésének egy kiegészítő non-invazív eljárása a populációban. A transzvaginális és a 3D ultrahang új elnevezései lehetőséget kínálnak sokkal részletesebb és nagyobb felbontású képalkotásra a terhesség késői első és korai második trimeszterében. A 10-14. héten a nyaki redő méréseiben a multiplanáris 3D ultrahang jobbnak bizonyult, mint a 2D ultrahang, elsősorban a jobb intraobszerver variabilitás miatt (113, 114). A 3D eljárással pontosan detektáltak olyan kisméretű léziókat is, mint például egy 2-3 mm átmérőjű plexus choroideus cysta. A femurhossz mérést arra használják, hogy megbecsüljék a csontos növekedést, ami fontos számos kromoszóma rendellenesség diagnosztizálásában is, mint például a Down-szindróma esetén. A femurhossz, a biparietális átmérő és a háskörfogot nagyobb pontossággal mérhető 3D felvételeken. Ez nagyon fontos olyan esetekben, amikor a méréseket egy kevésbé tapasztalt orvos végzi, vagy amikor suboptimális a vizsgálatot elvégezni. A 3D „surface” rekonstrukció a felszín anatómiai viszonyainak valósághű modelljét ábrázolja. Az arcdefektusok kromoszóma rendellenességek jelei lehetnek, és a 3D ultrahangvizsgálat növelheti a szűrés hatékonyságát. A dysmorphia felismerésére lehetőség van úgyis, hogy különböző aspektusból nézünk az arcra (pl. Down-szindrómás profil). Még a kis defektusok, mint az ajak és szájpadhasadékok is könnyen felismerhetők. A fül elhelyezkedése és alakja szintén használható néhány kromoszóma rendellenesség szűrése. Hasonlóan, a 3D felszíni rekonstrukciós üzemmód lehetővé teszi a hasi eltérések vizualizációját is, mint például az omphalokele és a gastroschisis. Az elváltozás súlyossága és mértéke pontosan megállapítható. A transzparens üzemmód biztosítja a csontos struktúrák megjelenítését, ezzel olyan deformitások analízisét, mint a scoliosis. Szögbeli eltérések, mint a dongaláb, tisztán demonstrálhatóak ezen technika használatával, és az eltérés szöge pontosan meg is mérhető. Az ujjak számának és pozíciójának rendellenességei precízen felismerhetők, és ez kromoszóma abnormalitásokra hívhatja fel figyelmünket. A 3D ultrahang a kromoszóma aberrációk hatékonyabb diagnosztizálásához vezet azért, hogy szemléletesebben ábrázolja a rendellenesség típusos ultrahangjeleit (115).

6.2. A magzati keringés hemodinamikai változásai fetalis betamethasone adását követően

Az ANCS terápia egyértelműen hatékonynak bizonyult az RDS prevenciójában fenyegető koraszülés és idő előtti burokrepedés esetén. Diabetesszel szövődött terhességekben az anyai glucocorticoid kezelés rendszerint ellenjavallt a corticosteroidok szénhidrát anyagcserére gyakorolt kedvezőtlen hatása miatt. Terhességi hypertonia és IUGR-magzatok esetén az ANCS kezelés hatásossága megkérdőjelezhető a megnövekedett endogén stressz és magzati cortisol szintek miatt. Ugyanakkor, az irodalmi adatok ellentmondóak a terhességi hypertensív kórképek neonatális kimenetelre (beleértve az RDS incidenciáját is) gyakorolt hatására vonatkozólag. *Axt és mtsai* (116) tanulmányukban azt találták, hogy PE-s anyáktól született IUGR-újszülöttek perinatális mortalitása magasabb volt, mint a normotenziós terhességekből származó IUGR újszülötteké, mely tény cáfolja azt a korábbi feltételezést, hogy a hypertensív kórképek terhességben kedvezően befolyásolják az IUGR-újszülöttek postnatalis kimenetelét. Nem elhanyagolható az sem, hogy az anyai glucocorticoidok mellékhatásai minden valószínűség szerint kifejezettebben érvényesülnek ezen IUGR-magzatokban. Mindazonáltal, az ANCS terápiával foglalkozó eset-kontrollált tanulmányok adatai ellentmondóak ezen gyógyszerek IUGR-magzatokban való hatékonyságával kapcsolatban (34, 117, 118).

Állatkísérletes adatok meggyőzően igazolták a DFCS terápia hatékonyságát az RDS gyakoriságának csökkentésében. Terhes bárányokban a fetusnak intramuszkulárisan adott, egyszeri betamethasone terápia 24-48 órával a beavatkozást követően a postnatalis tüdő funkció jelentős javulását eredményezte. Fokozódott a tüdő compliance és a maximális tüdő térfogat (36). A steroid kezelés a surfactant szintézis fokozásán túl növeli a magzati tüdőben az elasztin és kollagén szintézist, antioxidáns enzimaktivitást indukál (119, 120), csökkenti az éretlen tüdőben az intraalveoláris és intravascularis fehérjékkel szembeni permeabilitást, fokozza a tüdőben lévő folyadék abszorpcióját, ezáltal a tüdő edema kialakulásának valószínűsége csökken (121). Mindezek a mechanizmusok a tüdő funkció javulásához vezetnek már 8-15 órán belül.

Fetalis bárány-modellel DFCS terápiát követően megszületés után a cardiovascularis funkciók (középartériás nyomás, cardiac output, kontraktilitás)

szignifikáns javulását igazolták. A corticosteroid-indukálta hemodinamikai stabilitás és normotenzió eredményeként az agyvérzés, a nem záródó Botallo-vezeték, és a periventrikuláris leukomalácia gyakorisága csökkent, ugyanakkor megfigyelték, hogy a plazma glukóz-, és szabadzsírsavszint enyhe emelkedése kedvezően befolyásolta a postnatalis metabolikus adaptációt is (37). A magzati betamethasone kezelés szignifikánsan növelte a köldökvér trijótironin szintjét. Egyszeri magzati betamethasone injekciót követően átmenetileg mérsékelt magzati mellékvesekéreg szuppressziót figyeltek meg, mellyel 24 órán túl már nem kell számolni (36). A DFCS terápia kedvezően mellékhatásaként pulmonális interstitialis emphysema kialakulását észlelték abban az esetben, ha a dózist 2mg/ttkg-ban állapították meg. Hátterében a tüdő struktúrában bekövetkező rapid változások állhatnak. Alacsonyabb dózisok alkalmazása esetén ez nem fordult elő (36). Állatkísérletes vizsgálatok során intrauterin retardáció kialakulását is leírták (122).

Humán vonatkozásban DFCS terápiáról még nem állnak rendelkezésünkre adatok, ilyen irányú beavatkozást eddig még nem végeztek. A glucocorticoidok ilyen formában adva gyorsabban fejtik ki kedvező hatásukat a tüdő funkcionális érési folyamatára, a terápia hatásossága nem függ a lepényi transzfertől, és a dozírozás is pontosabban kalkulálható. Perinatális munkacsoportunk adatai szerint a 24-32. terhességi héten alkalmazott DFCS kezelés új, biztató módszer az RDS profilaxisában olyan magas rizikójú terhességekben, ahol a koraszülés lezajlása 24-48 órán belül várható, az ANCS terápia kontraindikált (diabetes mellitus), illetve, ha a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekből (súlyos PE és/vagy IUGR) elkerülhetetlen, és a magzatvíz-vizsgálat eredménye a fetales tüdő éretlenségét igazolja.

A pulzatilis és színkódolt Doppler-ultrahangtechnika segítségével lehet vért vált a feto-placentaris keringés tanulmányozása. A CPA és a közelmúltban a 3D-CPA perinatológiába való bevezetésével lehetőség nyílt a humán magzat alacsony véráramlású szerveinek perfúziós vizsgálataira. *Senat és mtsai* (123), *Chitrit és mtsai* (124), valamint *Piazzese és mtsai* (125) tanulmányai szerint az ANCS terápia nem befolyásolta az a. uterina és a köldökartéria véráramlási görbéinek jellegzetességeit, azonban az ACM pulzatilitási indexe szignifikánsan csökkent az utóbbi két tanulmányban (124, 125) és egy nem szignifikáns trend volt megfigyelhető az elsőben (123). *Wallace és mtsai* (46) a köldökartériában detektált végdiasztolés stop esetén a placentaris vascularis rezisztencia átmeneti csökkenését észlelték anyai betamethasone

kezelést követően. Müller és mtsai (44), valamint Edwards és mtsai (43) a köldökartériában detektált végdiasztolés stop vagy reverz-flow esetén nem találtak szignifikáns változást a köldökartéria és a ductus venosus PI-értékeiben ANCS terápiát követően, míg az ACM pulzatilitási indexe szignifikánsan csökkent. Ezek az eredmények ellentmondóak Cohlen és mtsai (42), valamint Rotmensch és mtsai (45) által közölt korábbi adatokkal, ahol a szerzők nem észleltek szembetűnő hemodinamikai változásokat az a. uterina, a köldökartéria, és más magzati erek Doppler-áramlási görbéiben. Potter és mtsai (126) kimutatták, hogy a corticosteroidok erős, direkt vasodilatátor hatást fejtenek ki in vitro normális, humán, terminusban izolált köldökartériából kimetszett gyűrűk rezisztenciájára, ezáltal magyarázattal szolgálva az ANCS terápia korábban nem értelmezett vascularis hatásaira.

A jelen tanulmányban a DFCS kezelés a placentaris vascularis rezisztencia azonnali, átmeneti növekedését okozta, amit a köldökartéria PI-értékeinek átmeneti növekedése jelzett. Ez ellentétben áll a korábban említett tanulmányok eredményeivel, azonban a gyógyszer adásának módja (anyai versus direkt magzati) különbözik. Amennyiben a betamethasone-t közvetlenül a magzatnak adjuk, a gyógyszer farmakokinetikája, metabolizmusa, és kiürülése alapvetően eltérhet az anyai glucocorticoid terápiáétól, és magyarázhatja az eredményekben észlelt különbségeket. A közelmúltban Moss és mtsai (127) terhes bárányokban tett megfigyeléseiket publikálták, miszerint a magzati tüdő érését fokozó, de IUGR-t nem okozó dózisban adott direkt fetalis betamethasone injekció eredményeképpen kialakult nagyon magas magzati keringés betamethasone koncentráció gyorsan kiürül a fetalis keringésből. Ezzel szemben anyai betamethasone injekció hatására tartósan alacsony magzati betamethasone koncentráció alakul ki, mely úgy tűnik elégséges ahhoz, hogy IUGR-t okozzon.

A DFCS injekciót követően rövid idővel mért magasabb köldökartéria PI-érték az invazív beavatkozás után közvetlenül észlelt csökkent magzati szívfrekvencia következménye lehet. A direkt magzati betamethasone injekciót követően egy nappal már nem volt kimutatható semmilyen szignifikáns hemodinamikai változás a köldökartéria vascularis rezisztenciájában, mely arra enged következtetni, hogy a betamethasone gyorsan eliminálódott a magzati keringésből. A magzati cerebrális keringés nem változott közvetlenül a DFCS injekciót követően, azonban megnövekedett agyi véráramlás volt megfigyelhető az ACM-ban az invazív

beavatkozást követően 1 nappal. Az ACM áramlási impedanciájában megfigyelt csökkenés ($PI \downarrow$) értelmezhető a hypoxaemia miatt kialakuló centralizáció (ún. "brain-sparing" effektus) jeleként a magzati állapotromlás folyamatában, de a steroid receptorhoz való kötődés következményeként fennálló magasabb agytörzsi aktivitás is eredményezhet hasonló változásokat (35).

A 2D-CPA-val nyert ultrahangjelek számítógépes elemzése révén *Dubiel és mtsai* (47) kimutatták, hogy a magzati tüdő véráramlása fokozódik 4 nappal az ANCS kezelést követően. A jelen tanulmány során a magzati tüdő keringésben megfigyelt jelentős áramlás-fokozódás részben magyarázható a direkt magzati intramuszkuláris betamethasone pulmonális artéria-, és véna-tónusra kifejtett hatásával.

Állatkísérletes tanulmányokban *Gao és mtsai* (128, 129), valamint *Zhou és mtsai* (130) bizonyították, hogy a magzatnak egyszeri dózisban adott betamethasone kezelés potenciózza ezen erekben az isoproterenol és prosztaglandin E_2 , valamint NO-mediálta relaxációt.

A DFCS terápia 1996-ban történt bevezetése óta a kezelésben részesült koraszülöttek utánkövetéses vizsgálata ezidáig semmilyen káros hatást nem mutatott ki a postnatalis fejlődésben. A DFCS kezelés az ANCS terápia alternatívája és teoretikusan a gyógyszer ideális adagolási módja, hiszen a „célszerv” tulajdonképpen a méhen belüli magzat. A gyógyszer direkt magzati adása mellett szól az is, ha az anyai kezelés kontraindikált. A jelen tanulmány adatai azt igazolják, hogy a DFCS terápia hatására fokozódik a magzati cerebrális és pulmonális véráramlás, a köldökartéria véráramlásában azonban nem észlelhető permanens hemodinamikai változás. Ezen új terápiás módszer az ANCS kezelés alternatívája lehet az RDS profilaxisában PE és/vagy IUGR-val szövődött magas-rizikójú terhességekben.

6.3. A polycystás ovariumok három-dimenziós ultrahang-jellegzetességei sebészi és gyógyszeres kezelést követően

6.3.1. A laparoszkópiát követően tett megfigyelések

A laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció serum gonadotropin és androgén, illetve vizelet steroid hormon-koncentrációkra, valamint a 3D-CPA-val elemzett ovarialis véráramlásra és vascularitásra gyakorolt hatásait és összefüggéseit PCOS-s betegekben még nem vizsgálták.

A PCOS-ban alkalmazott laparoszkópos sebészi kezelési módok serum gonadotropinokra és klinikai képre kifejtett hatásait korábban már intenzíven tanulmányozták. Clomiphen citrát-rezisztens medd PCOS-s betegek laparoszkópos sebészi kezelése hatékony a fertilitás helyreállításában (58, 59). A PCOS-hoz társult meddiség sebészi kezelésének további előnye, hogy ovarialis elektrokauterizációt követően a gonadotropinokkal történő stimulációra adott follikuláris válasz sokkal effektívebb a diathermia elttivel összehasonlítva (76). A petefészek sebészi manipulációja azonban nem hatásos a hirsutizmus csökkentésében (58).

A 3D-CPA klinikai gyakorlatba történő bevezetésével a vizsgálandó szövet-régió totál vascularitása és véráramlása interaktíve tanulmányozható 3D-multiplanáris megjelenítésben, míg a rekonstruált szöveti „3D-image” az angiográfiás ábrázolásra emlékeztető képet nyújt. A közelmúltban közlemények jelentek meg a 3D-CPA alkalmazhatóságáról PCO-k szonográfiai értékelésében (65-74). Valamennyi közlemény eredménye egybehangzóan azt mutatta, hogy PCOS-ban az ovariumok volumene nagyobb.

A tíz tanulmányból nyolc azt igazolta, hogy a PCO stroma a normál petefészek stromához képest vascularizáltabb. *Jarvela és mtsai* (72) nem tudták megérteni ezt a jelenséget, még akkor sem, ha a corticalis és stromális vascularis áramlást külön vizsgálták. *Jarvela és mtsai* egy másik tanulmányukban (73) azt találták, hogy hypophysis „down-reguláció” kapcsán a domináns és non-domináns petefészek között megfigyelt különbségek eltűnnek, azonban PCO-k esetében sem a stromális echogenitás, sem pedig a stroma vascularitas nem változik GnRH agonista terápia hatására.

Pan és mtsai (70) kimutatták, hogy a petefészek-stroma áramlási intenzitása az öregedési folyamattal párhuzamosan csökken. *Nardo és mtsai* (74) PCOS-s betegeknel azt észlelték, hogy csak a totál petefészek volumen, a follikuláris volumen, és a preantrális follikulus szám mutat pozitív korrelációt a serum FSH és LH koncentrációkkal, a T szintekkel azonban nem, és nincs összefüggés az ovarialis stroma-volumen és a serum FSH, LH, és T szintek között.

Tulandi és mtsai (75) a laparoszkópos ovarialis drilling petefészek volumenre gyakorolt hatását vizsgálták clomiphen citrát-rezisztens PCOS-s betegekben és egy átmeneti növekedés után a petefészek volumen szignifikáns csökkenését figyelték meg a sebészi kezelést követően 1 héttel.

A jelen tanulmányban PCOS-s betegekben megmértük az ovarialis volument, 3D-CPA és histogram analízis segítségével elemeztük és kvantifikáltuk az ovarialis véráramlást laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció előtt és után, és egyidejűleg összehasonlítottuk a laparoszkópos elektrokauterizáció serum és vizelet hormonokra kifejtett hatásait a 3D-szonográfiai leletekkel. Egyetértünk *Pan és mtsai* (65) azon megfigyelésével, hogy a Doppler-szignálok teljes ovariumban történő kvantifikációja 3D-CPA és histogram analízis segítségével pontosabb módszer, mint a konvencionális 2D-Doppler-technikával történő mérés, bár a korai Doppler-ultrahang tanulmányok (131, 132) is kimutatták PCO-k fokozott stroma-vascularitását. A véráramlás (FI) és vascularisatio (VI), valamint a két paraméter együttese (VFI) csak 3D-CPA-val tanulmányozható.

Tanulmányunkban a PCO volumen szignifikánsan csökkent, és a 3D-CPA fokozott intraovariális áramlási intenzitást igazolt laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció után. A laparoszkópos sebészi beavatkozást követő serum és vizelet hormonális változások összhangban állnak a 3D-szonográfiai jellemzők változásaival, más szóval korrelálhatnak a PCO-k mérhető 3D-volumen, és vascularis áramlási adatainak változásaival.

A non-invazív 3D-CPA és histogram analízis segítségével számszerűsített petefészek véráramlási paraméterek valószínűleg az ovarialis működést és nyugalmi állapotot legpontosabban tükröző változók. A csökkent ovarialis volumen a csökkent androgén termeléssel áll összhangban, míg a fokozott petefészek véráramlás ($FI\uparrow$, $VFI\uparrow$) és a fejlődő follikulusok körüli részleges neovascularisatio ($VI\uparrow$) az ovarialis szövetet hozzáférhetővé teszi a magas keringő FSH serumszintek számára. Ennek

eredményeképpen beindul a follikuláris fejlődés, helyreáll a menstruációs ciklicitás, és a fertilitási esély nő.

Tanulmányunkban a vizsgálati csoport alacsony esetszáma miatt nem vonható korreláció a klinikai eredmények (ovulációs ráta, terhességi arány) és a véráramlás, illetve neovascularisatio változásai között. Ehhez nyilvánvalóan nagyobb esetszám és további vizsgálatok szükségesek.

Tanulmányunkban 4 fő eredményességi mutatót (serum gonadotropin és androgén hormon koncentrációk, valamint petefészek volumen és 3D-CPA-s áramlás) hasonlítottunk össze 4 különböző időpontban (sebészi beavatkozás előtt, továbbá 1 héttel, 1 és 4 hónappal a műtétet követően). Ezen több-paraméteres összehasonlítás statisztikai problematikájának megoldására megbízhatóbb lett volna az alfa-szint Bonferroni féle korrekciója, de tanulmányunk célja ezen kis esetszámmal az volt, hogy a klinikai szempontból fontos esetleges tendenciákra rávilágítsunk. Számunkra az eredményességi mutatók többszörös összehasonlítása önmagában is lényegesnek tűnt.

A jelen adatokból egyértelműen kitűnik, hogy az ovarialis volumen és véráramlási paraméterek laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követő változásai hozzájárulnak, és részben megmagyarázzák a bekövetkező hormonális eltéréseket és következményes klinikai eredményeket. A hüvelyi 3D ultrahangtechnika színekódolt Doppler-angiográfián alapuló, számítógép-vezérelt histogram analízissel kombinálva hasznos, kiegészítő, non-invazív módszer lehet a klinikai paraméterek és a véráramlási változások összehasonlításában PCOS-s betegeknel.

6.3.2. A gyógyszeres kezelést követő jellegzetességek

GnRH analóg

A hosszú-hatású GnRH agonista kezelés PCOS-ban hatékonyan csökkentette a serum LH, E₂, és androgén szinteket, melyet saját eredményeink és korábbi közlemények egyaránt igazoltak (133-135). A vizelet steroid-profil gázkromatográfiás meghatározása érzékeny módszer a rövid-hatású GnRH kezelés melletti steroid hormontermelés változásainak monitorizálására (136). Tanulmányunkban a vizelet steroid profil gázkromatográfiás elemzését a GnRH agonista kezelés melletti steroid ürítés monitorizálásán túl a PCOS diagnózisához is felhasználtuk. A PCOS-ban

karakterisztikus az emelkedett 5α -reduktáz enzimaktivitás (137). Az enzim a testosteront biológiailag aktív 5α -dihydrotestosteronná konvertálja az androgén-dependens célszervekben, és fokozott aktivitása hirsutismust okoz. A fokozott 5α -reduktáz enzimaktivitás nemcsak az 5α -androgén metabolitok termelését növeli, hanem a hepaticus cortisol metabolismust is indukálja, melyet a fokozott aTHF termelés is tükröz (137). Ily módon az 5α -, és 5β -steroidok aránya (An-Et és aTHF-THF), valamint az AM-CM arány jellegzetesen emelkedett PCOS-ban. Ezek a vizsgálati leletek segítenek a PCOS diagnózisának megerősítésében: a tanulmányunkban résztvevő PCOS-s betegeknel is emelkedett arány-értékeket észleltünk GnRH agonista terápia előtt. A hosszú-id tartamú GnRH agonista kezelés hatására az androgén termelés csökkenése és a steroid metabolizmus normalizálódása (csökken 5α -reduktáz enzimaktivitás) volt megfigyelhető gázkromatográfiával PCOS-s betegekben, bár az 5α -reduktáz enzimaktivitás egészséges nők értékeihez képest még mindig számottevően magasabb maradt negyedéves GnRH agonista kezelés után is.

A serum gonadotropin és steroid hormon-, valamint a gázkromatográfiás vizelet steroid ürítési profil-meghatározások egyaránt alátámasztják, hogy a hosszú-hatású GnRH analóg kezelés hatékony a PCOS-ra jellemző hyperandrogenismus csökkentésében.

A klinikai eredményeket illetően negyedéves GnRH analóg kezelés hatására a hirsutismus mértéke csökkent, de szignifikáns javulás eléréséhez valószínűleg a leghosszabb időtartamú, vagy kombinált kezelésre van szükség. A GnRH agonista kezelés contraceptivumokkal való kombinálásával csökkenthetjük a PCOS-s betegek hyperandrogenismusát és a kezelést követően nagyobb eséllyel áll helyre a menstruációs ciklus (138-140). Emellett, a kombinált terápia hatékony lehet a hosszú-id tartamú GnRH agonista kezelés során fellépő, legtöbb betegben nem szignifikáns, reverzibilis csonttritkulás csökkentésében (141). Tanulmányunkban a csonttritkulás nem volt patológiás mértékű negyedéves kezelés után. A DEXA vizsgálat hasznos azon PCOS-s betegek kiválasztásában, akiknek orális contraceptivumokkal kombinált terápiára lehet szüksége GnRH agonista kezelés alatt, mivel az iniciális BMD-értékük prepatológiás.

A hosszú-hatású GnRH agonista kezelés hatékonyan szuppresszálja PCOS-s betegekben az ovarialis androgén túltermelést, és ez érzékenyen monitorizálható a

vizelet steroid-ürítési profil gázkromatográfiás vizsgálatával és az 5 α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus steroid-ürítési hányadosok meghatározásával.

Tanulmányunkban 3 hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően szignifikánsan csökkent az endovaginális 3D-ultrahanggal mért petefészek volumen, és a negyedéves kúra végére egy kezdeti „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkent az intraovariális vascularisatio és keringés.

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5 α -, és AM az ovarialis volumennel és intraovariális keringési paraméterekkel párhuzamosan csökkentek, azaz, a serum és vizelet hormonális változások tükrözték a PCO-k mérhető, 3D-szonográfiai volumen, és flowmetriás adat-változásaiban. A csökkent ovarialis volumen az androgén túltermelés csökkenésével áll összefüggésben, míg a csökkent petefészek vascularisatio és véráramlás ($VI\downarrow$, $FI\downarrow$, $VFI\downarrow$) a GnRH agonista terápia melletti szuppresszált ovarialis ösztrogén termelést és a következményes tüszőérés gátlást ($E_2\downarrow$, szekunder amenorrhoea) jelzi.

Az intraovariális véráramlási paraméterek számszerűsítésével a non-invazív 3D-CPA és histogram analízis alkalmas a petefészek működési és nyugalmi állapotainak eldifferenciálására.

Metformin

Inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben az inzulin érzékenység fokozódását figyelték meg már 4-hetes metformin kezelést követően. Ezzel egyidejűleg a menstruációs cikluszavarok eredményes javulását észlelték a metformin-kezelt csoportban, szemben a placebo-kezelt inzulin-rezisztens nőkkel (142). Nestler és mtsai (143) bifázisos bazál-temperatura görbék értékelésével kimutatták, hogy metformin-kezelt, rendszeresen menstruáló nőkben a ciklusok többsége ovulatórikus. Három-hónapos metformin terápia eredményeképpen spontán ovuláció és normál menstruációs ciklicitás érhető el (143, 144). Több tanulmány igazolta, hogy az ovulációs ráta növekedése független a testsúly csökkenésétől (142, 143, 145). Fleming és mtsai (146) szerint a metformin kezelés gyors hatást gyakorol az ovarialis és ovulatórikus működésre, melyet alátámaszt az a megfigyelésük, hogy napi 1x850 mg dózis hatására szignifikánsan emelkedik a serum E_2 szint már 1 héttel a terápia megkezdését követően. Ezzel szemben a keringési inhibin-B és T koncentrációk változatlanok

maradtak, mely azt sugallja, hogy a javuló tüsz érés ellenére nem következik be változás az egyéb ovarialis metabolizmusban (total immaturus granulosa sejt aktivitás és stromális androgén bioszintézis). Vizsgálati eredményeink összhangban állnak ezen irodalmi adatokkal: a 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E2 szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, ugyanakkor a kiindulási serum T szintek változatlanul magasak maradtak. A serum E2 koncentráció emelkedésével párhuzamosan, 4 hónappal a metformin kezelés bevezetés után biokémiailag is igazoltuk az ovulációt.

Moggetti (145) és Nestler és Jakubowicz (147) szerint a reprodukív-, és cikluszavarok metformin terápiát követ látványos javulása független a testsúly és BMI változásaitól, és nem mutat korrelációt a serum LH és androgén hormon paraméterekkel. Ezen adatokkal egybehangzóan tanulmányunkban az egyéves metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat, és klinikailag nem mérséklődött a PCOS-hoz társult hirsutismus sem.

Ezzel szemben *Harborne és mtsai (148)* hét randomizált tanulmányból ötben az inzulin metabolizmus, a sexhormon-köt globulin, és az androgén szintek javulását észlelték, és további két tanulmányban igazolták a metformin theca sejtekre gyakorolt, androgén termelést csökkent direkt hatását (149, 150). A különböző tanulmányok eredményei közötti eltéréseket részben az magyarázhatja, hogy a súlyos hyperandrogenismus nem volt a tanulmányba kerülés el feltétele.

Eisenhardt és mtsai (142) szerint a metformin terápia sikeressége PCOS-s betegekben az inzulin-rezisztencia mértékétől függ. Teoretikusan, metformin terápiával a legjobb ovulációs eredményeket medd, és súlyosan inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben érhetünk el (151). Tanulmányunkban az inzulin-rezisztenciát nem vizsgáltuk, ezért a 6 metformin-kezelt beteg feltehetően heterogén csoportot alkotott az inzulin-rezisztencia tekintetében.

Az irodalmi adatokat áttekintve nem találtunk részletes utalást a petefészkek volumenének és az intraovariális keringési viszonyok transzvaginális 3D ultrahangtechnikával történ tanulmányozásáról hosszantartó (>3 hónap) metformin kezelésben részesült PCOS-s betegekben. Vizsgálati eredményeink szerint az átlagos petefészkek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kisfokban nem 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően. Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az

intraovarialis vascularisatiót reprezentáló VI mutatók és az intraovarialis keringési viszonyokat tükröz FI és VFI értékek. Ennek oka feltehetően a javuló follikuláris fejlődésben keresendő, mely összhangban áll a serum E2 szint emelkedésével.

7. Következtetések. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

A „Célkit zések” fejezetben feltett kérdésekre az általam végzett vizsgálatok eredményei alapján az alábbi válaszokat adom, és a következ megállapításokat teszem:

7.1. A három-dimenziós ultrahang jelent sége a magzati diagnosztikában

A nagyfelbontású ultrahang el nyei megnövelték ismereteinket a normális embrionális és magzati fejl désr l, ezzel javították a jelent s számban el forduló komplex anomáliák prenatalis diagnosztizálását. A veleszületett rendellenességek kialakulását egyre nagyobb számban tudtuk megérteni ultrahangvizsgálatokkal történ sorozatos nyomonkövetéssel. A korszer 2D ultrahang bár nagyon pontos, mégis korlátozott érték ázáltal, hogy a vizsgált terület síkjainak száma behatárolt. A 3D ultrahang forradalmasította az ultrahang-képalkotást, mivel ábrázoló kapacitása korlátlan síkban képes a vizsgált területet vizualizálni. A képi megjelenítés számos módszerének összegzésével a 3D ultrahang potenciálisan el lépett a dignosztikus képalkotó eljárások els helyére a szülészetben.

A 3D ultrahangtechnika elmúlt években tapasztalt rohamos fejl dése f leg annak volt köszönhet , hogy rendelkezésre álltak fejlett, számítógépes processzor-egységek. Az 1980-as évek elején a 3D ultrahangtechnika els -generációs készülékei ún. „pseudo-3D” képet alkottak a három ortogonális sík szimultán megjelenítésével. A modern rendszerek képesek felszíni és transzparens nézetek akár együttes ábrázolására is. A felszíni struktúrákból és a transzparensen megjelenített magzati képletekb l rekonstrukciós eljárással ábrázolhatók a térbeli anatómiai viszonyok.

A 3D ultrahangtechnika legf bb el nyei a diagnosztikus pontosság, gyorsaság, reprodukálhatóság, a coronális síkban való ábrázolás, néhány milliméteres képletek in vivo térbeli ábrázolása, és a fotorealisztikus képi megjelenítés. A 3D volumetriás és power Doppler-vizsgálatok, a color histogram analízis szövetek és szervek szerkezetének és áramlási viszonyainak kvantitatív vizsgálatát teszik lehetővé. A felületi defektusok vizsgálata, a csontvázrendszer plasztikus transzparens megjelenítése, a belszervek térfogat mérése, a véráramlás térbeli ábrázolása és

számszer sítése a perinatalis medicinában az embrió és a magzat anatómiai és élettani viszonyainak komplex elemzését eredményezik. Ebből következően számos fejlődési rendellenesség korábban és pontosabban diagnosztizálható.

A vizsgálandó terület pontos megítéléséhez fontos a megfelelő ábrázolási mód kiválasztása. Az ún. „surface” üzemmód a felszíni struktúrák demonstrálására alkalmas (pl. magzati arc). A transzparens maximum üzemmódot az érrendszer reflektív képletek (skeleton) megjelenítésére használjuk. Az ún. „minimum üzemmód” a non-reflektív területeknél használatos (folyadéktartalmú, echoszegény képletek). A röntgen üzemmód a testszerkezetről ad röntgenképszerű benyomást. Az egyes üzemmódokat különböző arányban kombinálhatjuk, így a lehetséges legtöbb információt hordozó képet állíthatjuk elő a vizsgálandó területről.

A második és harmadik trimeszterben a 3D ultrahangvizsgálat lehetővé teszi magzat teljesen újszerű, vizuális észlelését. A leglátványosabb benyomást kelt képeket a felületi rekonstrukciós technika által nyújtott szoborszerű megjelenítés adja. A magzat felszíni rendellenességei szelektíven ábrázolhatók, és a defektus kiterjedése meghatározható bármely térbeli síkban.

A különböző ábrázolási módok a vizsgált struktúrák kihangsúlyozásával fejlesztik a diagnózis pontosságát, elősegítik a különböző területek közti összefüggések megértését. Ez a módszer lényeges segítség az összetett, több szervrendszert érint rendellenességek megértésében. Az izolált vagy kromoszóma rendellenességre jellemző ún. „minor anomáliák” a felületi rekonstrukciós technika révén könnyebben ismerhetők fel. 3D-ben a portrészű volumenképek forgatásával, illetve 4D-ben valós-idejű mozgásban.

A terhesség harmadik trimeszterében rizikóterhesek korai kiemelésére nyílik lehetőség. A pontos és korai diagnózis előfeltétele a helyes terápia bevezetésének nem-invazív gyógyszeres és invazív méhen belüli kezelések esetén egyaránt. Ezen eljárások a koraszülöttek, ezen belül is az igen alacsony súlyú magzatok életkilátásait és életminőségét számottevően növelhetik.

A 3D ultrahangvizsgálatnál tetszőleges síkok megjelenítése révén a tomogramok beállításainak gyakorlatilag nincsenek korlátai. Ez jelentősen csökkenti a vizsgálófej mozgatásának, vagy a magzati struktúrák kedvezőtlen pozíciójának akadályait, mellyel gyakran találkozunk a 2D ultrahangvizsgálat során.

A digitális képalkotás és archiválás lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül tovább vizsgálódjunk. Az archiválás csökkenti a vizsgálati időt, és a terhesre rótt felesleges ultrahang-expozíciót, ugyanakkor lehetővé ad retrospektív „off-line” analízisre anélkül, hogy bármilyen fontos adat elveszne. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, az elektromos radír („electric scalpel”) segítségével a felesleges struktúrák és m. termékek eltávolíthatók, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

A 3D ultrahangnak természetesen van hátránya és korlátja a magzati diagnosztikában, amelynek legfőbbje a technika további rohamos fejlődésével valószínűleg megoldódik. A rapid magzatmozgások „live 3D” üzemmódban is artefactokat produkálnak, ami sok esetben lehetetlenné teszi a vizsgálatot és az értékelést. A vizsgált volumen részletes analízise még mindig rendkívül időigényes. Oligohydramnion számottevően megnehezíti a 3D/4D-ábrázolást és pontatlanságot eredményez. A 3D ultrahangtechnika a szakterületen belül magasan képzett vizsgálószemélyzetet és nagyteljesítményű hardvert igényel.

A rutin 2D ultrahang-, és célzott 3D ultrahangvizsgálattal feltételezett prenatális diagnózist a feto-patológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálattal összehasonlítva a 2D ultrahangvizsgálat szenzitivitása 72,4% volt, szemben a 3D ultrahangvizsgálat 98,3%-os találati biztonságaival az összes észlelt fejlődési rendellenességet figyelembe véve. A 2D ultrahangvizsgálattal történt szűrés hatékonysága meghaladta a 90%-ot anencephalia, hasfalzáródási defektus, nyaki hygroma, és uroepoetikus malformatio esetén, és jobb, mint 80% volt ventriculomegalia és skeletális anomália esetén. A 2D ultrahangvizsgálat rossz hatásfokkal szűrte a velcs-záródási defektusokat.

A célzott diagnosztikus 3D ultrahangvizsgálat szenzitivitása 100%-os volt anencephalia, ventriculomegalia, holoprosencephalia, ajakhasadék, cystikus hygroma, rekeszsérv, gastroschisis és omphalokele, a húgyutak anomáliái, petefészekcysta, és skeletális rendellenességek esetén. A 3D vizsgálat kitűnő hatékonyságúnak bizonyult velcs-defektusok esetén is (96%-os szenzitivitás).

Amennyiben a rutin terhességi szűrése vizsgálatokat prenatális diagnosztikai központokban, magasan képzett, „B” és „C” jártassági vizsgálóval rendelkező orvosok végzik nagy-felbontóképességű 2D ultrahangkészülékekkel, a szűrés hatékonysága

vel cs defectusokat kivéve meghaladhatja a 80%-ot. A 2D-technikával kiszrt, gyanított rendellenességek végs diagnóza tovább pontosítható célzott, diagnosztikus 3D/4D ultrahangvizsgálattal.

A 3D/4D ultrahangtechnika plasztikus képalkotásának szülkre gyakorolt érzelmi és lélektani hatását kihasználva, nyereségorientált üzleti vállalkozás (ún.: „entertainment ultrasound”) bontakozott ki világszerte. Számos tudományos társaság deklarálta, hogy a modern 4D vizsgálóberendezések emlékultrahang-felvételek készítésére történ alkalmazása nem támogatható a magzatra rótt, ellenrizhetetlen mérték ultrahang-expozíció, másrészt a tevékenység által keltett hamis szülkrei biztonságérzet miatt. A nem orvosi 4D ultrahangvizsgálat során történ , véleményezést nélkülöz magzatábrázolás („baba mozizás/fényképezés”) nem egyeztethet össze az orvosi gyógyító-megelőztevékenységgel még akkor sem, ha az egészséges terhes populáció részéről nem elhanyagolhatóan jelent s az igény ilyenfajta ultrahangvizsgálatokra. A látványos, hatásvadász „babamozi-felvétel” esetleg abban a téves hitben ringathatja a szülket, hogy minden normális, és a szakember által végzett további részletes áttekintés szükségtelen. Ugyancsak alapvet hiba, hogy nem hangzik el felvilágosítás az ultrahangvizsgálat diagnosztikai hatékonyságáról sem. A „babamozi” szolgáltatás legnagyobb veszélye, hogy alááshatja az egyébként páratlan potenciált magában rejt 3D/4D ultrahangvizsgáló módszer hitelét és a vizsgálókba vetett bizalmat egyaránt. Szerencsére, legalábbis Magyarországon, az emlékultrahang készítésével foglalkozó „babamozi” vállalkozások többsége kinyilatkoztatja, akár írásos formában is, hogy nem egészségügyi tevékenységet végez, és nem helyettesíti a terhességi ultrahang szr vizsgálatokat.

A 3D/4D ultrahangtechnika értékes helyet nyert a prenatalis magzati diagnosztikában, és számos, napjainkban még kiaknázatlan lehet séggel bír. Jelenléte kívánatos lenne minden modern perinatalis centrumban. Le kell szögezni azonban, hogy mind költségigényessége, mind a kell hazai gyakorlati tapasztalat hiánya miatt rutin szülészeti szr vizsgálatra való használata nem javasolt. Ezirányú vizsgálatokat akkreditált szülészeti intézetekben, érvényes ultrahang-jártassági vizsgálóval rendelkező személyek 2D ultrahangkészülékekkel kell végezzék. Fontosnak tartom a 3D/4D ultrahangtechnikával kapcsolatos szülészeti ismeretanyag folyamatos további b vítését, melyre hazai és nemzetközi fórumokon a lehet ség biztosított.

7.2. A két-dimenziós és a térbeli ultrahang jelent sége direkt magzati corticosteroid kezelés hemodinamikai hatásainak elemzésében

Az ANCS profilaxis széleskör alkalmazása továbbra is els dleges fegyver a koraszülöttek RDS-jának csökkentésére.

Perinatális munkacsoportunk adatai szerint a 24-32. terhességi héten alkalmazott DFCS kezelés új, biztató módszer az RDS profilaxisában olyan magas rizikójú terhességekben, ahol:

1. A koraszülés lezajlása 24-48 órán belül várható,
2. az ANCS terápia kontraindikált (diabetes mellitus),
3. m vi koraszülés esetén, ha a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekb l (súlyos PE és/vagy IUGR) elkerülhetetlen, és a magzatvíz-vizsgálat eredménye a fetális tüd éretlenségét igazolja.

A PTE Szülészeti Klinikáján humán vonatkozásban els ként bevezetett DFCS terápia alkalmazására csak jól felszerelt intézetben – ahol az invazív beavatkozás és az intenzív neonatológiai ellátás személyi és tárgyi feltételei adottak – körültekint mérlegelés után, válogatott esetekben kerülhet sor.

A DFCS terápia 1996-ban történt bevezetése óta a kezelésben részesült koraszülöttek utánkövetéses vizsgálata ezidáig semmilyen káros hatást nem mutatott ki a postnatalis fejl désben. A DFCS kezelés az ANCS terápia alternatívája és teoretikusan a gyógyszer ideális adagolási módja, hiszen a „cél szerv” tulajdonképpen a méhen belüli magzat. A gyógyszer direkt magzati adása mellet szól az is, ha az anyai kezelés kontraindikált.

A DFCS kezelés a placentaris vascularis rezisztencia 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal mért azonnali, átmeneti növekedését okozta, mely az invazív beavatkozás után közvetlenül észlelt csökkent magzati szívfrekvencia következménye lehet. A direkt magzati betamethasone injekciót követ en egy nappal azonban már semmilyen szignifikáns hemodinamikai változás nem volt kimutatható 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal a köldökartéria vascularis rezisztenciájában.

A magzati cerebrális keringés nem változott közvetlenül a DFCS injekciót követ en, azonban megnövekedett agyi véráramlás volt megfigyelhet az ACM-ban az

invazív beavatkozást követően 1 nappal. Az ACM áramlási impedanciájában 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal megfigyelt csökkenés ($PI \downarrow$) értelmezhető a hypoxaemia miatt kialakuló centralizáció (ún. "brain-sparing" effektus) jeleként a magzati állapotromlás folyamatában, de a steroid receptorhoz való kötődés következményeként fennálló magasabb agytörzsi aktivitás is eredményezhet hasonló változásokat.

DFCS kezelés eredményeképpen fokozódik a magzati tüdő 3D-CPA-val mért véráramlása. A magzati tüdő keringésben 3D-CPA-val megfigyelt jelentős áramlás-növekedés részben magyarázható a direkt magzati intramuszkuláris betamethasone injekció pulmonális artéria-, és véna-tónusra kifejtett hatásával. Állatkísérletben a magzatnak egyszeri dózisban adott betamethasone kezelés potenciózza ezen erekben az isoproterenol és prosztaglandin E_2 , valamint NO-mediálta relaxációt.

DFCS terápia hatására fokozódik a magzati cerebrális és pulmonális véráramlás, a köldökartéria véráramlásában azonban nem észlelhető permanens hemodinamikai változás 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal és 3D-CPA-val.

A DFCS kezelés, mint új terápiás módszer, az ANCS kezelés racionális alternatívája lehet az RDS profilaxisában PE és/vagy IUGR-val szövődött magas-rizikójú terhességekben.

7.3. Három-dimenziós ultrahanggal tett megfigyelések polycystás ovarium szindrómában sebészi és gyógyszeres kezelést követően

Laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció után a PCO volumen szignifikánsan csökkent, és a 3D-CPA fokozott intraovariális áramlási intenzitást igazolt.

A laparoszkópos sebészi beavatkozást követően serum és vizelet hormonális változások összhangban állnak a 3D-szonográfiai jellemzők változásaival, más szóval korrelálhatnak a PCO-k mérhető 3D-volumen, és vasculáris áramlási adatainak változásaival.

A non-invazív 3D-CPA és histogram analízis segítségével számszerűsített petefészek véráramlási paraméterek valószínűleg az ovarialis működést és nyugalmi állapotot legpontosabban tükröző változók. A csökkent ovarialis volumen a csökkent androgén termeléssel áll összhangban, míg a fokozott petefészek véráramlás ($FI\uparrow$, $VFI\uparrow$) és a fejlődő follikulusok körüli részleges neovascularisatio ($VI\uparrow$) az ovarialis szövetet hozzáférhetővé teszi a magas keringő FSH serumszintek számára. Ennek eredményeképpen megindul a follikuláris fejlődés, helyreáll a menstruációs ciklicitás, és a fertilitási esély nő.

Az ovarialis volumen és véráramlási paraméterek laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követő változásai részben megmagyarázzák a bekövetkező hormonális eltéréseket és következményes klinikai eredményeket PCOS-ban.

A hüvelyi 3D ultrahangtechnika színekódolt Doppler-angiográfián alapuló, számítógép-vezérelt histogram analízissel kombinálva hasznos, kiegészítő, non-invazív módszer lehet a klinikai paraméterek és a véráramlási változások összehasonlításában PCOS-s betegeknel laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követően.

Negyedéves GnRH analóg kezelés hatására PCOS-s betegeknel a hirsutismus mértéke csökkent, de szignifikáns javulás eléréséhez valószínűleg hosszabb időtartamú, vagy kombinált kezelésre van szükség.

Három hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően szignifikánsan csökkent az endovaginális 3D-ultrahanggal mért petefészek volumen, és a negyedéves kúra végére egy kezdeti „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkent az intraovariális vascularisatio és keringés PCOS-s betegeknel.

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5α -, és AM az ovarialis volumennel és intraovarialis keringési paraméterekkel párhuzamosan csökkentek, azaz, a serum és vizelet hormonális változások tükrözik a PCO-k mérhető, 3D-szonográfiai volumen, és flowmetriás adat-változásaiban. A csökkent ovarialis volumen az androgén túltermelés csökkenésével áll összefüggésben, míg a csökkent petefészek vascularisatio és véráramlás ($VI\downarrow$, $FI\downarrow$, $VFI\downarrow$) a GnRH agonista terápia melletti szuppresszált ovarialis működést és a következményes tüszőérés gátlást ($E_2\downarrow$, szekunder amenorrhoea) jelzi.

Az intraovarialis véráramlási paraméterek számszerűsítésével a non-invazív 3D-CPA és histogram analízis alkalmas a petefészek működési és nyugalmi állapotainak eldifferenciálására.

PCOS-s betegeknel 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E_2 szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, ugyanakkor a kiindulási serum T szintek változatlanul magasak maradtak. A serum E_2 koncentráció emelkedésével párhuzamosan, 4 hónappal a metformin kezelés bevezetése után biokémiaileg is igazoltuk az ovulációt.

Az egyéves metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat, és klinikailag nem mérséklődött a PCOS-hoz társult hirsutismus sem.

Teoretikusan, metformin terápiával a legjobb ovulációs eredményeket lehet elérni, és súlyosan inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben érhetünk el.

PCOS-s betegekben az átlagos petefészek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kisfokban nőtt 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően. Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az intraovarialis erezettséget (vascularisatiót) reprezentáló VI mutatók és az intraovarialis keringési viszonyokat tükröző FI és VFI értékek. Ennek oka a javuló follikuláris fejlődésben keresendő, mely összhangban áll a serum E_2 szint emelkedésével.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó István klinikai igazgatónak, aki tanácsaival, bírálataival, és a vizsgálati feltételek biztosításával támogatott.

Munkám teljessé tételében segítségemre volt témavezet mnek, Prof. Dr. Szilágyi Andrásnak ezúton mondok köszönetet.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Ertl Tibornak és Prof. Dr. Thomas Kerényinek, akik tudományos munkám elindításában segítségemre voltak.

Köszönettel tartozom Dr. Arany Antalnak, aki a szülészeti-n gyógyászati ultrahangvizsgálatok minden fortélyára megtanított.

Köszönöm az ultrahang-, és klinikai kémiai laborban dolgozó orvoskollégáimnak, tudományos munkatársaknak, és Czirkosné Szilvási Tímea ultrahang-szakasszisztensnek, hogy munkájukkal segítettek.

Gíay László ügyvezet igazgató és Kalmár Károly szervízmérnök uraknak (Sonarmed Kft), valamint Danny Kim úrnak (Sales Manager for Europe, MEDISON Co.) ezúton mondok köszönetet ultrahangtechnikai, szakmai, és anyagi segítségükért.

Hálával tartozom néhai szüleimnek, Dr. Vizer Miklós Gusztáv nyugalmazott igazgató f orvos és Dr. Vizerné Dr. Járó Gabriella nyugalmazott f orvos asszonynak, nagyszüleimnek, Járó Gábor és Kövesi Margitnak, öcsémnek és feleségének, Dr. Vizer Gábor f orvos és Dr. Vizerné Bodor Ildikónak, hogy a tanulás, munka, és az élet nehéz pillanataiban mindig mellettem álltak.

Külön szeretném megköszönni feleségemnek, Dr. Vizerné Dr. Bán Andrea Úrhölgynek szüntelen biztatását, segít támogatását, megért türelmét, azt, hogy mindenkor, minden feltételt biztosított számomra disszertációm elkészítéséhez. Nélküle sohasem sikerült volna.

9. Felhasznált irodalom

1. Nelson TR, Pretorius DH: Three-dimensional ultrasound of fetal surface features. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2: 166-174, 1992
2. Merz E, Bahlmann F, Weber G, Macchiella D: Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med*, 23: 213-222, 1995
3. Brinkley JF, McCallum WD, Muramatsu SK: Fetal weight estimation from length and volumes found by three-dimensional ultrasonic measurements. *J Ultrasound Med*, 3: 162-169, 1984
4. Merz E, Bahlmann F, Weber G: Volume (3D) scanning in the evaluation of fetal malformations - a new dimension in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5: 222-227, 1995
5. Levailant JM, Benoit B, Bady J, Rotten D: Ecographic tridimensionnelle apport technique et clinique en ecographic obstetricale. *Reprod Hum Horm*, 3: 341-347, 1995
6. Kurjak A, Kupesic S, Banovic I, Hafner T, Kos M: The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and power Doppler. *J Perinat Med*, 27: 145-157, 1999
7. Kupesic S, Kurjak A, Ivancic-Kosuta M: Volume and vascularity of the yolk sac studied by three-dimensional ultrasound and color Doppler. *J Perinat Med*, 27: 91-96, 1999
8. Liang RI, Huang SE, Chang FM: Prenatal diagnosis of ectopia cordis at 10 weeks of gestation using two-dimensional and three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10: 137-139, 1997
9. Wladimiroff JW, Huisman TWY, Stewart PA: Intracerebral, aortic and umbilical artery flow velocity waveforms in the late-first-trimester fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 166: 46-49, 1992
10. Van Zalen-Sprock MM, Van Vugt JMG, Colenbrander GJ, vanGeijn HP: First-trimester uteroplacental and fetal blood flow velocity waveforms in normally developing fetuses: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4: 284-288, 1994
11. Szabó J, Gellén J: Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*, 8: 1133, 1990

12. Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden CM et al: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet*, 340: 704-707, 1992
13. Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M: Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. *J Perinat Med*, 27: 97-102, 1999
14. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA: Fetal cardiac flow velocities in the late first trimester of pregnancy: a transvaginal Doppler study. *J Am Coll Cardiol*, 17: 357-359, 1991
15. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA: Fetal and umbilical flow velocity waveforms between 10-16 weeks' gestation: a preliminary study. *Obstet Gynecol*, 78: 812-814, 1991
16. Baba K, Okai T: Basis and principles of three dimensional ultrasound. In: Baba K, Jurkovic D (eds): *Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1-20, 1997
17. Benoit B: Three dimensional surface mode for demonstration of normal fetal anatomy in the second and third trimester. In: Merz E (ed): *3D ultrasound in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 95-100, 1998
18. Shimizu T, Salvador L, Hughes-Benzies R, Dawson L, Nimrod C, Allanson J: The role of reduced ear size in the prenatal detection of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*, 17: 545-549, 1997
19. Ploekinger-Ulm B, Ulm MR, Lee A, Kratochwil A, Bernaschek G: Antenatal depiction of fetal digits with three dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*, 175: 571-574, 1996
20. Pretorius DH, Nelson TR: Fetal face visualization using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 14: 349-356, 1995
21. Lee A, Deutinger J, Bernaschek G: Three-dimensional ultrasound: abnormalities of the fetal face in surface and volume rendering mode. *Br J Obstet Gynaecol*, 102: 302-306, 1995
22. Nicolaides KH, Shawwa L, Brizol M, Snijders RJM: Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 3: 56-69, 1993

23. Hull AD, Pretorius DH: Fetal face: what we can see using 2-dimensional and 3-dimensional ultrasound imaging. *Semin Roentgenol*, 33: 369-374, 1998
24. Kurjak A, Kos M: Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. In: Chervenak FA, Kurjak A (eds): *Fetal Medicine*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 102-108, 1999
25. Nelson TR, Pretorius DH, Sklansky M, Hagen-Ansert S: Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis and display. *J Ultrasound Med*, 15: 1-9, 1996
26. Hata T: Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal hands and feet. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12: 235-239, 1998
27. Lee A, Kratochwil A, Deutinger J, Bernaschek G: Three-dimensional ultrasound in diagnosing phocomelia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5: 238-240, 1995
28. Ballard RA: Antenatal hormone treatment to prevent lung disease in the preterm infant. In: Hansen TN, McIntoch N (eds): *Current topics in neonatology, Number 1*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company Ltd, 111-134, 1996
29. Liggins GC, Howie RN: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics*, 50: 515-525, 1972
30. Crowley PA: Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*, 173: 322-335, 1995
31. Crowley P, Chalmers I, Keirse M: The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 97: 11-25, 1990
32. Visser GHA, Anceschi MM: Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med*, 6: 368-370, 2001
33. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP: Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*, 180: 114-121, 1999
34. Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N: Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol*, 93: 174-179, 1999
35. Visser GHA, Csermely T, Cosmi EV: Side-effects of prenatal steroids. *Prenat Neonat Med*, 6 (Suppl 2): 42-49, 2001

36. Polk DH, Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Kohen R, Kelly R: Postnatal lung function in preterm lambs: Effects of a single exposure to betamethasone and thyroid hormones. *Am J Obstet Gynecol*, 172: 872-881, 1995
37. Padbury JF, Polk DH, Ervin MG, Berry LM, Ikegami M, Jobe AH: Postnatal cardiovascular and metabolic responses to a single intramuscular dose of betamethasone in fetal sheep born prematurely by cesarean section. *Pediatr Res*, 38: 709-715, 1995
38. Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M: Fetal versus maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics*, 102: 1116-1125, 1998
39. Szabó I, Ertl T, Vizer M, Arany A, Gács E: *In utero* fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome. In: Ottosen B, Tabor A (eds): *New Insights in Gynecology and Obstetrics, Research and Practice*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, Chapter 16, 116-121, 1998
40. Fitzgerald DE, Drumm JE: Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J*, 2: 1450-1451, 1977
41. Fortunato SJ: The use of power Doppler and color power angiography in fetal imaging. *Am J Obstet Gynecol*, 174: 1828-1833, 1996
42. Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH: Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 8: 252-255, 1996
43. Edwards A, Baker LS, Wallace EM: Changes in feto-placental vessel flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20: 240-244, 2002
44. Müller T, Nanan R, Dietl J: Effect of antenatal corticosteroid administration on Doppler flow velocity parameters in pregnancies with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82: 794-796, 2003
45. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M et al: The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 78: 768-773, 1999
46. Wallace EM, Baker LS: Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet*, 353: 1404-1407, 1999

47. Dubiel M, Gudmundsson S, Pirhonen J, Breborowicz GH, Marsal K: Betamethasone treatment and fetal lung perfusion evaluated with color Doppler energy imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10: 272-276, 1997
48. Adams J, Polson DW, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in woman with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J*, 293: 355-359, 1986
49. Homburg R: Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*, 11: 29-39, 1996
50. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*, 16: 322-353, 1995
51. Dunaif A: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 687: 60-64, 1993
52. Szilágyi A, Rossmannith WG: Polyzystisches Ovar-Syndrom: Zentrale oder periphere Regulationsstörung? *Zentralbl Gynäkol*, 113: 851-856, 1991
53. Legro RS, Strauss JF: Molecular progress in infertility: Polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 78: 569-576, 2002
54. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 81: 19-25, 2004
55. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D: Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*, 9: 505-514, 2003
56. Seli E, Duleba AJ. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod*, 17: 2230-2236, 2002
57. Hedon B, Hugues JN, Empereaire JC, Chabaud JJ, Barbereau D, Boujenah A et al: A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women. *Hum Reprod*, 13: 2688-2692, 1998
58. Gjönnæss H: Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril*, 41: 20-25, 1984
59. Keckstein G, Rossmannith WG, Schneider V, Spatzier K, Borchers K, Wolf AS et al: The effect of laparoscopic treatment of polycystic ovarian disease by CO₂-laser or Nd-YAG laser. *Surg Endosc*, 4: 103-107, 1990

60. Szilágyi A, Hole R, Keckstein J, Rossmanith WG: Effects of ovarian surgery on the dopaminergic and opioidergic control of gonadotropin and prolactin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol*, 7: 159-166, 1993
61. Rossmanith WG, Keckstein J, Spatzier K, Lauritzen C: The impact of ovarian laser surgery on the gonadotropin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Clin Endocrinol*, 34: 223-230, 1991
62. Findlay JK: Angiogenesis in reproductive tissues. *J Endocrinol*, 111: 357-366, 1986
63. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS: Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based colour Doppler US. *Radiology*, 190: 853-856, 1994
64. Meyerowitz CB, Fleischer AC, Pickens DR, Thurman GB, Borowsky AD, Thirsk G et al: Quantification of tumor vascularity and flow with amplitude colour Doppler sonography in an experimental model: preliminary results. *J Ultrasound Med*, 15: 827-833, 1996
65. Pan HA, Wu MH, Cheng YC, Li CH, Chang FM: Quantification of Doppler signal in polycystic ovary syndrome using three-dimensional power Doppler ultrasonography: a possible new marker for diagnosis. *Hum Reprod*, 17: 201-206, 2002
66. Dolz M, Osborne NG, Blanes J, Raga F, Abad-Velasco L, Villalobos A et al: Polycystic ovarian syndrome: assessment with color Doppler angiography and three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 18: 303-313, 1999
67. Tan SL: Clinical applications of Doppler and three-dimensional ultrasound in assisted reproductive technology. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13: 153-156, 1999
68. Sladkevicius P, Campbell S: Advanced ultrasound examination in the management of subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 12: 221-225, 2000
69. Wu MH, Tang HH, Hsu CC, Wang ST, Huang KE: The role of three-dimensional ultrasonographic images in ovarian measurement. *Fertil Steril*, 69: 1152-1155, 1998
70. Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH, Chang FM: Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol*, 28: 425-330, 2002
71. Lakhani K, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P: Polycystic ovaries. *Br J Radiol*, 75: 9-16, 2002

72. Jarvela IY, Mason HD, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S et al: Characterization of normal and polycystic ovaries using three-dimensional power Doppler ultrasonography. *J Assist Reprod Genet*, 19: 582-590, 2002
73. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G: Effect of pituitary down-regulation on the ovary before in vitro fertilization as measured using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Fertil Steril*, 79: 1129-1135, 2003
74. Nardo LG, Buckett WM, White D, Digesu AG, Franks S, Khullar V: Three-dimensional assessment of ultrasound features in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS): ovarian stromal volume does not correlate with biochemical indices. *Hum Reprod*, 17: 1052-1055, 2002
75. Tulandi T, Watkin K, Tan SL: Reproductive performance and three-dimensional ultrasound volume determination of polycystic ovaries following laparoscopic ovarian drilling. *Int J Fertil Womens Med*, 42: 436-440, 1997
76. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, Outch K, Burger H, Healy D et al: Treatment of anovulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. *Br J Obstet Gynaecol*, 98: 30-35, 1991
77. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A: Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 14: 139-143, 1999
78. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 11: 1440-1447, 1961
79. Shackleton CHL: Profiling steroid hormones and urinary steroids. *J Chromatography*, 379: 91-156, 1986
80. Homoki J, Solyom J, Wachter U, Teller WM: Urinary excretion of 17-hydroxy-pregnanolones in patients with different forms of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr*, 151: 24-28, 1992
81. Baba K, Satch K, Sakamoto S, Okai T, Shiego I: Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *J Perinat Med*, 17: 19-24, 1989
82. Chiba Y, Hayashiu K, Yamazaki S, Takamizawa K, Sasaki H: New techniques of ultrasound, thick slicing 3D imaging and the clinical aspects in perinatal field. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4: 195-198, 1994

83. Fredfelt KE, Holm HH, Pedersen JF: Three-dimensional ultrasonic scanning. *Acta Radiol Diagn*, 25: 237-241, 1984
84. Gregg A, Steiner H, Staudach A, Weine CP: Accuracy of 3-D sonographic volume measurements: *Am J Obstet Gynecol*, 168: 348-355, 1993
85. Kossof G, Griffiths KA, Warren PS, Nash D, Davis W, Devonald K: Three-dimensional volume imaging in obstetrics: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 4: 196-200, 1994
86. Kou HC, Chang FM, Wu CH, Yao BL, Liu CH: The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*, 166: 880-906, 1992
87. Merz E, Macchiola D, Bahlmann F, Weber G: Three-dimensional ultrasound for the diagnosis of fetal malformations: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2: 137-145, 1992
88. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserlund T, Berg S, Angelson B, Olstad B: Three-dimensional imaging of the brain cavities in human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 5: 228-232, 1995
89. Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S: Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. In: Kurjak A, Chervenak F (eds): *The Fetus as a Patient*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 135-140, 1994
90. Merz E : Update technical application of 3D sonography in gynecology and obstetrics. *Ultraschall Med*, 18: 190-195, 1997
91. Merz E, Bahlmann F, Weber G et al: Fetal malformations-assessment by three-dimensional ultrasound in surface mode. In: Merz E (ed): *3D ultrasound in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 109-120, 1998
92. Lee A: Visualization of malformations of the fetal skeleton by volume rendering in three-dimensional ultrasound. In: Merz E (ed): *3D Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 121-124, 1998
93. Kurjak A, Kos M: Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. In: Chervenak FA, Kurjak A (eds): *Fetal Medicine*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 102-108, 1999
94. Merz E: Three-dimensional ultrasound in the evaluation of the fetal malformations. In: Baba K, Jurkovic D (eds): *Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology*, Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 37-44, 1997

95. Merz E, Weber G, Bahlman F, Miric-Tesanic D: Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9: 237-243, 1997
96. Zosmer N, Gruboeck K, Jurkovic D: Three-dimensional fetal cardiac imaging, In: *Baba K, Jurkovic D (eds): Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 45-53, 1997*
97. Nelson TR, Sklansky M, Pretorius DH: Fetal heart assessment using three-dimensional ultrasound. In: *Merz E (ed): 3D Ultrasound in obstetrics and gynecology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 125-133, 1998*
98. Nelson TR: Three-dimensional fetal echocardiography. *Prog Biophys Mol Biol*, 69: 257-272, 1998
99. Sklansky M, Nelson TR, Pretorius DH: Three-dimensional fetal echocardiography: gated versus non-gated techniques. *J Ultrasound Med*, 17: 451-457, 1998
100. Sklansky M, Nelson TR, Strachan M, Pretorius DH: Real-time three-dimensional fetal echocardiography: initial feasibility study. *J Ultrasound Med*, 18: 745-752, 1999
101. Caffey J, Ross S: Pelvic bones in infantile mongoloidism-roentgenographic features. *Radium Ther Nucl Med*, 80: 458-467, 1958
102. Lee W, Blanckaert K, Bronsteen RA, Huang R, Romero R: Fetal iliac angle measurements by three-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18: 150-154, 2001
103. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z, Brandes JM: Early determination of fetal sex using transvaginal sonography; techniques and pitfalls. *J Clin Ultrasound*, 18: 302-306, 1990
104. Lev-Toaff AS, Ozhan S, Pretorius D, Bega G, Kurtz AB, Kuhlman K: Three-dimensional multiplanar ultrasound for fetal gender assignment; value of mid-sagittal plane. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 345-350, 2000
105. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK: Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*, 50: 535-540, 1984
106. Deter RL, Nazar R, Milner LL: Modified neonatal growth assessment score: a multivariate approach to the detection of intrauterine growth retardation in the neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 6: 400-410, 1995

107. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Bors-Koefoed R, Nocimson DJ: Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol*, 157: 410-414, 1987
108. Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SR, McBean JH, McAuliffe TL: Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstet Gynecol*, 79: 46-50, 1992
109. Warda A, Deter RL, Duncan G, Hadlock FP: Evaluation of fetal thigh circumference measurements: a comparative ultrasound and anatomical study. *J Clin Ultrasound*, 14: 99-103, 1986
110. Favre R, Bader AM, Nisand G: Prospective study on fetal weight estimation using limb circumferences obtained by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 6: 140-144, 1995
111. Favre R, Nisand G, Bettahar K, Grange G, Nisand I: Measurement of fetal limb circumference with three-dimensional ultrasound for fetal weight estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 3: 176-179, 1993
112. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M: Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16: 445-452, 2000
113. Bonilla-Musoles F, Raga F, Osborne NG, Blanes J, Coelho F: First-trimester neck abnormalities: three-dimensional evaluation. *J Ultrasound Med*, 17: 419-425, 1998
114. Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M: Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurements of nuchal translucency. *J Perinat Med*, 27: 97-102, 1999
115. Kurjak A, Hafner T, Kos M, Kupesic S, Stanojevic M: Three-dimensional sonography in prenatal diagnosis: a luxury or a necessity? *J Perinat Med*, 28: 194-209. Review, 2000
116. Axt R, Boos R, Babayan A, Ertan K, Schmidt W: Einfluss hypertensiver Schwangerschaftskomplikationen auf das neonatale outcome wachstumsretardierter Feten. [Effect of hypertensive pregnancy complications on neonatal outcome of growth retarded fetuses.] *Z Geburtshilfe Neonatol*, 204: 49-54, 2000
117. Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K: Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr*, 86: 1090-1096, 1997

118. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE: Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol*, 97: 954-960, 2001
119. Beck JC, Mitzner W, Johnson WC et al: Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res*, 15: 235-240, 1981
120. Walther F, Ikegami M, Warburton D, Polk DH: Corticosteroids, thyrotropin releasing hormone and antioxidant enzymes in preterm lamb lungs. *Pediatr Res*, 30: 518-521, 1991
121. Ikegami M, Berry D, Elkady T et al: Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest*, 79: 1371-1378, 1987
122. Rider ED, Jobe AH, Ikegami M et al: Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. *J Appl Physiol*, 68: 1134-1141, 1990
123. Senat MV, Ville Y: Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther*, 15: 36-40, 2000
124. Chitrit Y, Caubel P, Herrero R, Schwinte AL, Guillaumin D, Boulanger ML: Effects of maternal dexamethasone administration on fetal Doppler flow velocity waveforms. *Br J Obstet Gynaecol*, 107: 501-507, 2000
125. Piazze JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, Cosmi EV: Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Early Hum Dev*, 60: 225-232, 2001
126. Potter SM, Dennedy MC, Morrison JJ: Corticosteroids and fetal vasculature: effects of hydrocortisone, dexamethasone and betamethasone on human umbilical artery. *Br J Obstet Gynaecol*, 109: 1126-1131, 2002
127. Moss TJM, Doherty DA, Nitsos I, Harding R, Newnham JP: Pharmacokinetics of betamethasone after maternal or fetal intramuscular administration. *Am J Obstet Gynecol*, 189: 1751-1757, 2003
128. Gao Y, Zhou H, Tolsa JF, Shen H, Raj JU: Antenatal betamethasone therapy augments isoproterenol and prostaglandin E₂-mediated relaxation of preterm ovine pulmonary veins. *Pediatr Res*, 42: 545-549, 1997

129. Gao Y, Tolsa JF, Shen H, Raj JU: A single dose of antenatal betamethasone enhances isoprenaline and prostaglandin E₂-induced relaxation of preterm ovine pulmonary arteries. *Biol Neonate*, 73: 182-189, 1998
130. Zhou H, Gao Y, Raj JU: Antenatal betamethasone therapy augments nitric oxide-mediated relaxation of preterm ovine pulmonary veins. *J Appl Physiol*, 80: 390-396, 1996
131. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR: The role of colour Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 72: 108-113, 1995
132. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Kyei-Mensah A, Shaker A, Jacobs HS et al: Ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovaries-a possible new marker for diagnosis? *Hum Reprod*, 10: 1992-1996, 1995
133. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR et al: Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 56: 897-903, 1983
134. Adashi E: Potential utility of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril*, 53: 765-779, 1990
135. Rittmaster RS: Use of gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of hyperandrogenism. *Clin Obstet Gynecol*, 36: 679-689, 1993
136. Luppia P, Muller B, Jacob K et al: Variations of steroid hormone metabolism in serum and urine in polycystic ovary syndrome after nafarelin stimulation: Evidence for an altered corticoid excretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 280-288, 1995
137. Steward PM, Schackleton CHL, Beastall GH et al: 5 α -reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 335: 431-433, 1990
138. Carr BR, Breslau NA, Givens C et al: Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 1169-1178, 1995
139. Genazzani AD, Petraglia F, Battaglia C et al: A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 67: 463-468, 1997

140. Lemay A, Faure N: Sequential estrogen-progestin addition to gonadotropin-releasing hormone agonist suppression for the chronic treatment of ovarian hyperandrogenism: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1716-1722, 1994
141. Waibel-Treber S, Minne H, Scharla S et al: Reversible bone loss in women treated with GnRH-agonists for endometriosis and uterine leiomyoma. *Hum Reprod*, 4: 384-388, 1989
142. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, Strowitzki T: Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 946-952, 2006
143. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R: Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, 338: 1876-1880, 1998
144. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM: Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2767-2774, 2000
145. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M: Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 139-146, 2000
146. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace M, Greer IA, Sattar N: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1-6, 2002
147. Nestler JE, Jakubowicz DJ: Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 4075-4079, 1997
148. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N: Descriptive review of the evidence of metformin in polycystic ovary syndrome. *The Lancet*, 361: 1894-1901, 2003

149. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H: Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*, 79: 956-962, 2003
150. Attia GR, Rainey WE, Carr B: Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*, 76: 517-524, 2001
151. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J: Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 4116-4123, 2003

10. Publikációs jegyzék

10.1. Témakörben megjelent közlemények jegyzéke

Magyar nyelven

1. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: Új eljárások a respiratoricus distress szindróma megelőzésére.

Magyar Nőorv L, 60: 189-194, 1997

IF: -

2. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: A háromdimenziós ultrahangtechnika alkalmazása a szülészetben.

Magyar Nőorv L, 68: 87-94, 2005

IF: -

Angol nyelven

1. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: *In utero* fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome.

Acta Obstet Gynecol Scand, 76 (Suppl 167:3): 12, 1997

IF: 1,166

2. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**: Changes in fetal heart-rate variation after *in-utero* betamethasone treatment (abstract).

Proceedings of the 3rd International Symposium on Diabetes and Pregnancy, Rome.

Diab Nutr Metab, 10 (Suppl 6): 26, 1997

IF: 0,647

3. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Novel method to prevent respiratory distress syndrome (abstract).

Prenatal and Neonatal Medicine, 3 (Suppl 1): 32, 1998

IF: -

4. Tamás P, Csermely T, Ertl T, **Vizer M**, Szabó I, Prievara FT: Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate midtrimester hypertension. A pilot study.

Gynecologic and Obstetric Investigation, 47: 210-213, 1999

IF: 0,812

5. Kaiser L, **Vizer M**, Arany A, Veszprémi B: Correlation of prenatal clinical findings with those observed in fetal autopsies: pathological approach.

Prenat Diagn, 20: 970-975, 2000

IF: 1,475

6. Szabó I, **Vizer M**, Halvax L: Amnioinfusion to prevent pulmonary hypoplasia after premature rupture of membranes.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 184: 1583-1584, 2001

IF: 2,518

7. Ertl T, Mónos M, **Vizer M**, Hadzsiev K, Sárkány I, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Pulmonary adaptation of preterm infants after in utero direct fetal steroid administration to prevent respiratory distress syndrome (abstract).

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 11 (Suppl 1): 29, 2002

IF: -

8. Szilágyi A, **Vizer M**, Feledi É, Szabó I: Significance of intrauterine fetal surveillance in improving perinatal mortality and morbidity in diabetes complicated pregnancy.

Diabetologia Hungarica, 10 (Suppl 2): 67-71, 2002

IF: -

9. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Effects of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian volume, blood flow and vascularisation assessed by 3D ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) (abstract).

Gynecological Endocrinology, 16 (Suppl 1): 61, 2002

IF: 0,870

10. Sárkány I, Ertl T, **Vizer M**, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Perinatal effects of fetal betamethasone treatment in preeclampsia and intrauterine growth restriction (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 216, 2003

IF: 0,790

11. Szabó I, **Vizer M**, Arany A, Sárkány I, Vida G, Funke S, Ertl T: Direct fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in very low birth weight (VLBW) human infants (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 307, 2003

IF: 0,790

12. **Vizer M**, Szabó I, Arany A, Sárkány I, Ertl T: Hemodynamic changes in fetal circulation following fetal betamethasone administration (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 308, 2003

IF: 0,790

13. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in preeclampsia and intrauterine growth restriction.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 189: 1812-1813, 2003

IF: 2,518

14. **Vizer M**, Halvax L, Csermely T, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amniotic fluid replacement for the expectant management of preterm premature rupture of membranes before the 32nd week of pregnancy (abstract).

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 16 (Suppl 1): 47, 2004

IF: -

15. Szabó I, **Vizer M**: Sonography in the management of diabetic pregnant women (abstract).

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 16 (Suppl 1): 97, 2004

IF: -

16. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Three-dimensional (3D) ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Effects of metformin treatment on ovarian volume and blood flow (abstract).

Gynecological Endocrinology, 22 (Suppl 1): 162, 2006,

IF: 0,870

17. **Vizer M**, Kiesel L, Szabó I, Arany A, Tamás P, Szilágyi A: Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery.

Fertility Sterility, June 8, 2007 (EPub, ahead of publication)

IF: 3,115

Német nyelven

1. Sárkány I, Funke S, **Vizer M**, Mónos M, Vida G, Hadzsiev K, Arany A, Szabó I, Ertl T: Die Auswirkung der intrauterinen direkten fötalen Steroidgabe auf die Lungenreifung Frühgeborener (abstract).

Kinderärztliche Praxis Sociale Pädiatrie und Jugendmedizin, 73 (Suppl): 33, 2002
(ISSN 1438-0137)

IF: -

Könyv, könyvfejezet, könyvrészlet

Angol nyelven:

1. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: New therapeutic approaches for the antenatal prevention of respiratory distress syndrome. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome, Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 522-525, 1997*

2. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: *In utero* fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome. In: *Ottosen B, Tabor A (eds): New Insights in Gynecology and Obstetrics, Research and Practice. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, Chapter 16, 116-121, 1998*
3. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: The effect of direct fetal steroid treatment on fetal heart-rate variation. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 1st International Symposium "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology", Folgaria (Trento) – Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 185-188, 1998*
4. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: Direct injection of betamethasone to the fetus in utero: preliminary experience. In: *Voto LS, Margulies M, Cosmi EV (eds): 4th World Congress of Perinatal Medicine, Buenos Aires, Argentina. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 267-271, 1999*
5. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: Maternal or fetal steroid treatment to prevent RDS: indications and dilemma. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd International Congress on "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology". SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 209-214, 1999*
6. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome. In: *Carrera JM, Cabero L, Baraibar R (eds): The prenatal medicine of the new millenium. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 657-662, 2001*
7. Szabó I, **Vizer M**: Sonography in the management of diabetic pregnant women. In: *Antsaklis A (ed): The Proceedings of the XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 2004*
8. Szabó I, **Vizer M**, Arany A, Szilágyi A: Direct administration of corticosteroids to the fetus for the prevention of respiratory distress syndrome. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 8th Congress of the International Society for New Technologies (ISONET) and of the 4th Congress of the Mediterranean Society of Reproduction and Neonatology, Rome, Italy. Bologna, Italy: Medimond International Proceedings, Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 55-61, 2005*

10.2. Témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Magyar nyelven, első szerzés

1. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A, Gács E: Új eljárások a respiratoricus distress szindróma megelőzésére. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa, Salgótarján. Absztrakt könyv: p15, 1997*
2. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: Az in-utero betamethason kezelés hatása a magzati szívfrekvencia variabilitásra. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXII. Országos Kongresszusa, Balatonszéplak. Absztrakt könyv: p56, 1998*
3. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: A direkt fetalis szteroid kezelés hatása a magzati szívfrekvencia variabilitásra. *Magyar Nőorvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: e118, 1998*
4. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Kiss T, Arany A, Gács E: A feto-placentáris keringés változásai magzati betamethason kezelését követően. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Országos Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p62, 1999*
5. **Vizer M**, Veszprémi B, Arany A, Szabó I: Genetikai szűrés. *A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat-Dunántúli Szekciója III. Tudományos Konferenciája, Szekszárd. 2001. március 30-31*
6. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A méhen belüli magzati szteroidkezeléssel szerzett tapasztalataink. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p38, 2001. szeptember 6-8*
7. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: 3D ultrahang technikával szerzett tapasztalataink. *16. Soproni Ultrahang Napok, Sopron. 2001. október 11-13*
8. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A normális magzat 3D-ultrahang anatómiája. *I Magyar 3D Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2001. október 17*
9. **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Szabó I: Az IRDS profilaxis új irányvonalai. *EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa, Pécs. Absztrakt könyv: p60, 2002. június 13-15*

10. **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amnioinfúzió alkalmazása idő előtti burokrepedéssel szövődött terhességekben. *A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek. Absztrakt könyv: E14, 2002. szeptember 27-28*
11. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A 3D ultrahang technikával szerzett 2 éves tapasztalataink a n gyógyászati diagnosztikában. *2. Magyar Háromdimenziós Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2002. október 18*
12. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Magzati congenitalis anomáliák 3D UH diagnosztikája. *A Magyar Perinatológus Társaság II. Kongresszusa, Balatonfüred. 2003. szeptember 12-13*
13. **Vizer M**, Arany A, Szilágyi A, Wilhelm F, Szabó I: A laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció ovariális volumenre és véráramlásra gyakorolt hatásának elemzése 3D ultrahangtechnikával polycystás ovarium szindrómás (PCOS) betegekben. *Magyar Szülészeti-N gyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa, Eger. Absztrakt könyv: E30, p51, 2003. szeptember 18-20*
14. **Vizer M**, Arany A, Wilhelm F, Szabó I: A 3D ultrahang technika napjaink szülészetiében. *A Magyar N orvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros. Absztrakt könyv: p29, 2003. szeptember 26-27*
15. **Vizer M**, Arany A: 3D UH a szülészeti-n gyógyászatban. *18. Soproni Ultrahang Napok, 3D kurzus, Sopron. 2003. október 9*
16. **Vizer M**, Arany A: Genetikai szér és 3D UH kapcsolata a szülészeti diagnosztikában II. trimeszteri esetek kapcsán. *19. Soproni Ultrahang Napok, 3D kurzus, Sopron. 2004. október 7*
17. **Vizer M**, Arany A, Wilhelm F, Szabó I: Congenitalis malformációk 3D-UH diagnosztikája. *A Magyar Perinatológus Társaság III. Országos Kongresszusa, Nyíregyháza. 2004. szeptember 2-4*
18. **Vizer M**: 3D ultrahang kurzus (gyakorlati tréning vezető). *20. Soproni Ultrahang Napok, Sopron. 2005. október 6*
19. **Vizer M**: A 3D-4D ultrahang-diagnosztika a n gyógyászatban (felkért referátum). *Magyar N orvos Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja, akkreditált továbbképz szakreferátum, Debrecen. 2005 december 2*
20. **Vizer M**: Modern szülészeti-n gyógyászati 3D/4D képalkotó diagnosztika (felkért referátum). *SON-ART program – tudományos szimpózium, Budapest. 2006. február 17*

21. **Vizer M:** A 3 és 4 dimenziós ultrahang-technika szerepe a szülészeti-n gyógyászati diagnosztikában (felkért referátum). *Belgyógyászati Osztály, Nyílt Referáló Ülés – Keszthely Városi Kórház, Keszthely. 2006. március 8*
22. **Vizer M:** Embrionális és magzati 3D/4D ultrahang-diagnosztika (felkért referátum). *IV. Grastyán Országos Interdiszciplináris Konferencia, Pécs. 2006. április 26*

Magyar nyelven, társszerzős

1. Arany A, **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Gács E: Ultrahanggal vezérelt intrauterin beavatkozások a respiratoricus distress syndrome megelőzésére. *A Magyar Szülészeti-N gyógyászati Ultrahang Társaság IV. Nemzeti Kongresszusa, Székesfehérvár. Absztrakt könyv: p13, 1997*
2. Veszprémi B, **Vizer M**, Vereckei G, Gács E, Arany A, Szabó I: Magzati kromoszóma rendellenességek szerepe 35 év feletti terheseknél a POTE N i Klinikán az elmúlt 8 évben. *Magyar N orvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: e066, 1998*
3. Kaiser L, Veszprémi B, Sükösd F, Lendvai G, **Vizer M**, Arany A, Hadzsiev K: Centromerikus próbák alkalmazása a peri- és prenatalis diagnosztikában (poszter). *Magyar N orvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: p508, 1998*
4. Arany A, **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: Intrauterin RDS prophylaxis. *Magyar N orvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: v001, 1998*
5. Kaiser L, **Vizer M**, Arany A, Veszprémi B, Hadzsiev K: A foetalis és postnatalis pathológiai vizsgálatok klinikopathológiai értékelése. *Magyar Humángenetikusok Konferenciája, Szeged. Absztrakt könyv: p37, 1998*
6. Arany A, **Vizer M**, Kaiser L, Veszprémi B, Szabó I: Non-immun hydrops fetalis: diagnosztikus és terápiás lehetőségek. *A Magyar Szülészeti-N gyógyászati Ultrahang Társaság V. Nemzeti Kongresszusa, Debrecen. Absztrakt könyv: p41, 1999*
7. Ertl T, **Vizer M**, Hadzsiev K, Vida G, Szabó I: Új lehetőségek a perinatális mortalitás és morbiditás csökkentésére intrauterin retardált magzatok esetén. *Román-Magyar N gyógyászok Kongresszusa, Brassó. 2000. október 11-12*
8. Arany A, **Vizer M**, Veszprémi B, Szabó I: 3-dimenzionális ultrahang jelentősége. *A Magyar N orvos Társaság Dél-Nyugat Dunántúli Szekciója III. Tudományos Konferenciája, Szekszárd. 2001. március 30-31*

9. Arany A, **Vizer M**: 3D ultrahang alkalmazása a szülészetben. *A Magyar Szülészeti-N gyógyászati Ultrahang Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p35, 2001. szeptember 6-8*
10. Arany A, **Vizer M**: 3D ultrahang szerepe a fejlődési rendellenességek diagnosztikájában. *Interdiszciplináris Fórum-Fejlesztési rendellenességek intrauterin diagnosztikája, sebészeti kezelése; Koraszülöttek perinatális ellátása, Pécs. 2001. október 12*
11. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: 3D-ultrahang a szülészeti diagnosztikában *1. Magyar 3D Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2001. október 17*
12. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: Magzati fejlődési rendellenességek a 3-dimenziós ultrahang tükrében. *EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa, Pécs. Absztrakt könyv: p19, 2002. június 13-15*
13. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: Az embrionális és magzati malformációk 3D-UH diagnosztikája. *A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek. Absztrakt könyv: E10, 2002. szeptember 27-28*
14. Sárkány I, Vida G, Funke S, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Magzati betamethasone kezelés perinatális hatásai preeclampsia és intrauterin növekedési retardáció esetében. *A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek. Absztrakt könyv: E17, 2002. szeptember 27-28*
15. Arany A, **Vizer M**, Szabó I: A 3D ultrahang technikával szerzett 2 éves tapasztalataink a szülészeti diagnosztikában. *2. Magyar Háromdimenziós Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2002. október 18*
16. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: A 3D ultrahangtechnika lehetőségei a nőgyógyászatban. *Magyar Szülészeti-N gyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa, Eger. Absztrakt könyv: E28, p49, 2003. szeptember 18-20*
17. Szilágyi A, **Vizer M**, Feledi É, Szabó I: Az intrauterin magzati diagnosztika jelentősége a perinatális mortalitás és morbiditás javításában diabétesszel szövődött terhességben. *A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros. Absztrakt könyv: p28, 2003. szeptember 26-27*
18. Veszprémi B, **Vizer M**, Arany A, Tamás P, Kovács K, Szabó I: Kromoszóma rendellenességek nem invazív szűrése a terhesség első és második trimeszterében. *A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros. Absztrakt könyv: p30, 2003. szeptember 26-27*

19. Sárkány I, Ertl T, **Vizer M**, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Intrauterin steroid kezelésben részesült újszülöttek követéses vizsgálata. *A Magyar Perinatológus Társaság III. Országos Kongresszusa, Nyíregyháza. 2004. szeptember 2-4*
20. Arany A, **Vizer M**: A 3D ultrahangvizsgálat gyakorlata napjaink szülészetiében (felkért referátum). *20. Soproni Ultrahang Napok, Sopron. 2005 október 6-9*
21. Arany A, **Vizer M**: A 3D-4D ultrahang-diagnosztika a szülészetiében (felkért referátum). *Magyar N orvos Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja, akkreditált továbbképz szakreferátum, Debrecen. 2005 december 2*

Angol nyelven, els szerzős

1. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: The effect of direct fetal steroid treatment on fetal heart-rate variation. *1st International Symposium "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology", Folgaria (Trento) – Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): R52, 1998*
2. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: Fetal glucocorticoid therapy for the antenatal prevention of respiratory distress syndrome. *IV. International Symposium on the pregnant uterus. Basic science aspects with clinical implications, Debrecen. April 2, 1998*
3. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: Evaluation of the fetoplacental circulation after *in-utero* steroid therapy. *Women's health in the 2000 from reproduction to menopause, Rome, Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): R75, 1998*
4. **Vizer M**, Szabó I, Csermely T: Evaluation of the utero-placental and fetal circulation. *9th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Buenos Aires, Argentina. November 14-18, 1999*
5. **Vizer M**, Szabó I, Csermely T: Nonimmune hydrops fetalis. *9th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Buenos Aires, Argentina. November 14-18, 1999*
6. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: Direct fetal corticosteroid therapy-preliminary results. *IVth World Conference on Early Pregnancy: Continuum between Implantation and Perinatal Events, Pécs. June 1-3, 2000*
7. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Halvax L: Management of preterm prelabor rupture of membranes. *1st World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries, Tuzla, Bosnia and Herzegovina. September 9-12, 2000*

8. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Csermely T: Indicated preterm deliveries. *1st World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries, Tuzla, Bosnia and Herzegovina. September 9-12, 2000*
9. **Vizer M**, Arany A: Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *VISUS Course, Wien. November 5-10, 2001*
10. **Vizer M**, Szabó I, Halvax L, Szilágyi A: Amniotic fluid replacement in preterm premature rupture of membranes. *9th National Congress of the Slovakian Society of Obstetrics and Gynecology, Martin, Slovakia. May 30-June 1, 2002*
11. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: Direct fetal betamethasone treatment for the prevention of respiratory distress syndrome. *9th National Congress of the Slovakian Society of Obstetrics and Gynecology, Martin, Slovakia. May 30-June 1, 2002*
12. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: Single direct fetal steroid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in preeclampsia. *34th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, Balatonfüred. June 27-30, 2002*
13. **Vizer M**, Szabó I, Arany A, Sárkány I, Ertl T: Hemodynamic changes in fetal circulation following fetal betamethasone administration. *6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan. September 13-16, 2003*
14. **Vizer M**, Szabó I: Sonography in the management of diabetic pregnant women. *XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. October 13-16, 2004*
15. **Vizer M**, Halvax L, Csermely T, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amniotic fluid replacement for the expectant management of preterm premature rupture of membranes before the 32nd week of pregnancy. *XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. October 13-16, 2004*

Angol nyelven, társszerzős

1. Kaiser L, Szuhai K, Sükösd F, Arany A, Veszprémi B, **Vizer M**: The use of centromeric probes in prenatal diagnosis and in autopsy cases. *PECO-EUCROMIC Conference on Prenatal Diagnosis, Budapest. Abstract Book: p20, 1997*
2. Tamás P, Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Veszprémi B: Maternal central hemodynamics correlates with neonatal birth weight in both normal and hypertensive pregnancies. *2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome, Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): C102, 1997*

3. Ertl T, Szabó I, **Vizer M**, Funke S, Tóth G, Arany A, Gács E: Neonatal outcome after direct fetal steroid treatment. *Annual Congress of European Society for Pediatric Research, Szeged. August 31- September 3, 1997*
4. Veszprémi B, **Vizer M**, Melencsovics A, Kiss T, Szabó I: The psychosomatic impact of second trimester pregnancy termination for genetic indication (abstract). *VIth European Symposium on Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology, Bergamo, Italy. Abstract Book: p23, 1999*
5. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: Maternal or fetal steroid treatment to prevent RDS: Indications and dilemma. *2nd International Congress on "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology", Tramariglio, Porto Conte-Alghero, Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): p176, September 18-23, 1999*
6. Ertl T, **Vizer M**, Hadzsiev K, Vida G, Szabó I: New therapeutic approaches to improve perinatal outcome in IUGR. *XXII. Alpe Adria Meeting of Perinatal Medicine (XIV. Congress), Cakovec, Croatia. September 29-30, 2000*
7. Veszprémi B, **Vizer M**, Arany A, Hadzsiev K, Tamás P, Vereczkei G, Szabó I: Genetic counseling and prenatal diagnostics in pregnancies complicated with elevated risk for fetal chromosomal abnormality. *9th National Congress of the Slovakian Society of Obstetrics and Gynecology, Martin, Slovakia. May 30-June 1, 2002*
8. Ertl T, Mónos M, **Vizer M**, Hadzsiev K, Sárkány I, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Pulmonary adaptation of preterm infants after in utero direct fetal steroid administration to prevent respiratory distress syndrome. *XVIIIth European Congress of Perinatal Medicine, Oslo, Norway. June 19-22, 2002*
9. Szilágyi A, **Vizer M**, Feledi É, Szabó I: Significance of fetal surveillance in diabetic pregnancy. *34th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, Balatonfüred. June 27-30, 2002*
10. Tamás P, **Vizer M**, Veszprémi B, Szabó I: Maternal central haemodynamics and neonatal birth weight. *34th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, Balatonfüred. June 27-30, 2002*
11. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Effects of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian volume, blood flow and vascularisation assessed by 3D ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *10th World Congress of Gynecological Endocrinology, Wroclaw, Poland. September 21-24, 2002*

12. Sárkány I, Ertl T, **Vizer M**, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Perinatal effects of fetal betamethasone treatment in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan. September 13-16, 2003*
13. Szabó I, **Vizer M**, Arany A, Sárkány I, Vida G, Funke S, Ertl T: Direct fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in very low birth weight (VLBW) human infants. *6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan. September 13-16, 2003*
14. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Three-dimensional (3D) ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Effects of metformin treatment on ovarian volume and blood flow. *12th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy. March 2-5, 2006*

10.3. Nem a témakörben megjelent közlemények jegyzéke

Magyar nyelven

1. Than G, Krommer K, Arany A, Schunk E, **Vizer M**: Intra- és posztoperatív szövdmények méhnyakrákos betegeknél végzett radikális Wertheim illetve Schauta m. téteknél.

Magyar Onkol, 38: 129-131, 1994

IF: -

2. Hadzsiev K, Veszprémi B, **Vizer M**: Egy ritka koponyacsont-fejl. dési rendellenesség perifériás csontanomáliákkal.

Gyermekegyógyászat, 48: 674-676, 1997

IF: -

3. Kaiser L, Sükösd F, Veszprémi B, Arany A, **Vizer M**, Szabó I, Kisfaludy N, Magyar E, Pajor L: Parvovírus B19-infekció foetalis hydropsban.

Orvosi Hetilap, 141: 1661-1665, 2000

IF: -

1. Than GN, Arany A, Schunk E, **Vizer M**, Krommer KF: Closure or non-closure of visceral peritoneums after abdominal hysterectomies and Wertheim-Meigs radical abdominal hysterectomies.

Acta Chirurgica Hungarica, 34: 79-86, 1994

IF: -

2. Kaiser L, Pajor L, Arany A, Veszprémi B, Hadzsiev K, **Vizer M**: Fetus as a patient - pathological approach.

Cesko-Slovenska Pediatrie, 7: 469-470, 1997

IF: -

3. Hadzsiev K, Veszprémi B, Arany A, **Vizer M**, Farkas A, Vereczkei G, Szabó I: Congenital malformations diagnosed during pregnancy and operated after birth. Review of five-year experience: success and pitfalls.

Cesko-Slovenska Pediatrie, 7: 474-475, 1997

IF: -

4. Tamás P, Sulyok E, Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Rascher W, Blum WF: Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy.

Gynecologic and Obstetric Investigation, 46: 169-171, 1998

IF: 0,812

5. Halvax L, Szabó I, **Vizer M**, Csermely T, Ertl T: Simultaneous use of intrapartum fetal pulse oximetry and amnioinfusion in meconium stained amniotic fluid.

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 104: 105-108, 2002.

IF: 1,002

6. Halvax L, **Vizer M**, Werling J, Várnagy Á, Szabó I: Fetal pulse oximetry in our clinical practice (abstract).

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 16 (Suppl 1): p37, 2004

IF: -

7. Szilágyi A, Nagy Á, Tamás P, **Vizer M**, Szabó I, Losonczy H: Two successful pregnancies following eight miscarriages in a patient with antithrombin deficiency.

Gynecologic and Obstetric Investigation, 61: 111-114, 2006

IF: 0,812

8. Csermely T, Halvax L, **Vizer M**, Drozgyik I, Tamás P, G cze P, Szabó I, Jeges S, Szilágyi A: Relationship between adolescent amenorrhea and climacteric osteoporosis.

Maturitas, 56: 368-374, 2007

IF: 2,068

9. Drozgyik I, **Vizer M**, Szabó I: Proper place of laparoscopy in the management of IBS patients.

American Journal of Obstetrics and Gynecology, 195: 1189, 2006

IF: 2,518

10. Drozgyik I, **Vizer M**, Szabó I: Significance of laparoscopy in the management of chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 133: 223-226, 2007 **IF: 1,002**
11. Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, **Vizer M**, Csermely T, Ifi Z, Bálint A, Szabó I: Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86: 711-714, 2007 **IF: 1,549**
12. Csermely T, Halvax L, **Vizer M**, Tamás P, Kovács K, G cze P, Szabó I, Szilágyi A: The application of "endovaginal" sonography during a laparoscopy assisted Vecchietti operation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, July, 2007 (in press) **IF: 1,549**

Könyv, könyvfejezet, könyvrészlet

Angol nyelven:

1. Veszprémi B, **Vizer M**, Drozgyik I, Tamás P, Szabó I: Seventeen-year experience with lumbar epidural anesthesia. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome, Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 537-540, 1997*

Összesített IF: 27,673

10.4. Nem a témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Magyar nyelven, első szerzős

1. **Vizer M**, Gács E, Halvax L, Szabó I: A rövid-idejű variabilitás klinikai jelentősége az "Oxford Sonicaid System 8000" rendszerrel végzett vizsgálatok alapján (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 25. Nagygyűlése, Debrecen. Absztrakt könyv: p156, 1994*
2. **Vizer M**, Arany A, Kaiser L, Szabó I: A 23. terhességi héten diagnosztizált TRAP-sequentia klinikó-pathológiai értékelése. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság IV. Nemzeti Kongresszusa, Székesfehérvár. Absztrakt könyv: p32, 1997*

3. **Vizer M**, Arany A, Kaiser L, Veszprémi B, Szabó I: A 30. gesztációs héten felismert infantilis típusú polycystas vese és occipitalis encephalomyelokele. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság V. Nemzeti Kongresszusa, Debrecen. Absztrakt könyv: p43, 1999. szeptember 9-11*

Magyar nyelven, társszerzős

1. Halvax L, Szabó I, Gács E, **Vizer M**, Csermely T: Császármetszés során alkalmazott subperitonealis drain-nel nyert tapasztalataink (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 25. Nagygyűlése, Debrecen. Absztrakt könyv: p110, 1994*
2. Ezer E, Tamás P, Szabó I, **Vizer M**: Az impedancia kardiográf (IKG) alkalmazási lehetőségei terhességben (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 25. Nagygyűlése, Debrecen. Absztrakt könyv: p159, 1994*
3. Than G, Krommer K, Arany A, Schunk E, **Vizer M**: Intra- és posztoperatív szövődemények méhnyakrákos betegeknél végzett radikális Wertheim illetve Schauta műtéténél (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 25. Nagygyűlése, Debrecen. Absztrakt könyv: p196, 1994*
4. Gács E, **Vizer M**, Bay Cs: Komplex intrauterin diagnosztika – koraszülés indukció. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa, Salgótarján. Absztrakt könyv: p4, 1997*
5. Arany A, **Vizer M**, Kaiser L, Szabó I: Anencephal acardiacus parabiotikus iker: kliniko-pathológiai értékelés. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa, Salgótarján. Absztrakt könyv: p23, 1997*
6. Tamás P, Szabó I, Ertl T, Sulyok E, **Vizer M**, Rascher W: Az anyai szérumban leptin szint változása terhességben. *Magyar Nőorvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: e104, 1998*
7. Hadzsiev K, Veszprémi B, **Vizer M**, Arany A, Vereckei G, Pintér A, Horváth Z, Szabó I: Intrauterin diagnosztizált, kezelhetőségnek tartott fejldési rendellenességben szenvedő magzatok sorsa (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: p703, 1998*

8. Hadzsiev K, Veszprémi B, Kaiser L, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Multiplex csontosodási zavarok diagnosztikai problémái. *Magyar Humángenetikusok Konferenciája, Szeged. Absztrakt könyv: p37, 1998. október 18-21*
9. Arany A, **Vizer M**, Kaiser L, Szabó I: 30. terhességi héten diagnosztizált Potter-I típusú polycystás vese és encephalomyelokele: kliniko-pathológiai értékelés. *A Magyar N orvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p45, 1999*
10. Halvax L, Kiss T, **Vizer M**, Ertl T, Szabó I: A magzati pulzoximetria és az amnioinfúzió hasznossága meconiumos magzatvíz esetén. *A Magyar N orvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p61, 1999*
11. Kiss T, Halvax L, **Vizer M**, Kovács K, Ertl T, Szabó I: A magzati szívfrekvencia számítógépes elemzése. *A Magyar N orvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p61, 1999*
12. Tóth T, Csermely T, Arany A, Szilágyi A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: Transdermális nitrát-származékkal elért kezdeti sikereink dysmaturitas kezelésében. *EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa, Pécs. Absztrakt könyv: p54, 2002. június 13-15*
13. Tóth T, Csermely T, Arany A, Szilágyi A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: Transdermális nitrát származékkal elért kezdeti sikereink dysmaturitas kezelésében. *A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek. Absztrakt könyv: E23, 2002. szeptember 27-28*
14. Halvax L, **Vizer M**, Várnagy Á, Szabó I: Intrapartum magzati pulzoximetria. *A Magyar N orvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros. Absztrakt könyv: p20, 2003. szeptember 26-27*

Angol nyelven, társszerzős

1. Hadzsiev K, Veszprémi B, **Vizer M**: Rare case of cloverleaf skull syndrome with peripheral bone defects. *PECO-EUCROMIC Conference on Prenatal Diagnosis, Budapest. Abstract Book: p39, 1997*

2. Halvax L, **Vizer M**, Werling J, Várnagy Á, Szabó I: Fetal pulse oximetry in our clinical practice. *XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. October 13-16, 2004*